



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**

**Tesis Doctoral**

**INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO  
EMPÍRICO INAPROPIADO EN LA MORTALIDAD  
DE PACIENTES CON BACTERIEMIA**

**Carmen Máinez Saiz**

**Abril 2017**



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO  
EMPÍRICO INAPROPIADO EN LA MORTALIDAD  
DE PACIENTES CON BACTERIEMIA**

**Tesis Doctoral presentada por:**

**Carmen Máinez Saiz**

**Dirigida por:**

**Dr. Antonio Ramos**

**Martínez**

**Doctor en Medicina**

**Dra. Beatriz Orden**

**Martínez**

**Doctora en Medicina**

A Julian, mi marido  
y a mis hijos, Andrea y Fran

A mis padres, hermanos y familia por inculcarme el espíritu del esfuerzo y de la honestidad

## **AGRADECIMIENTOS**

A Antonio Ramos, compañero y amigo por su profesionalidad, por su entusiasmo, por su orientación y dirección en este trabajo y por su incondicional confianza.

A Beatriz Orden por su apoyo, por su disponibilidad y por su confianza.

Quiero agradecer a Valentin Cuervas, su confianza, su amor a la enseñanza y su constancia motivándome a la realización de este trabajo y gracias a lo cual, ha sido posible.

Gacias a Miguel Yebra y Juan Antonio Vargas por su pasión por la medicina, por la ilusión con la que viven su trabajo y por saber transmitir esos valores a los demás, por todo lo que nos enseñan día a día, sus consejos serenos y sabios.

A mis maestros Gonzalo Marin, Villacastín que me enseñaron a amar la medicina y despertaron en mí la pasión por el estudio, el respeto por la vida humana y el deseo de aprender y de estudiar disfrutando con el trabajo y de superarme día a día. Así como a mis compañeros y amigos de residencia: Jorge, Sharona, Elena, Gema, Antonio, Javier Guti, Nati, Elisa, que han sido siempre para mí un ejemplo de fuerza, constancia y superación.

A mis amigos Ana Sofía, Angustias, especialmente a Yolanda Romero por su amistad incondicional, por hacerme disfrutar y aprender diariamente, por estar a mi lado siempre y su gran generosidad. A Alberto Roldán por acompañarme y haber hecho posible la puesta en marcha de una nueva meta de trabajo, por su amistad, su integridad y serenidad.

Gracias a todos mis compañeros del S. Medicina del HPH por todo lo que me enseñan día a día y por su apoyo en todos estos años, a Esther, Nati, Marisa, Camen, Alberto Díaz, Alejandro Callejas, Pablo, Alfonso, Sara, Susana, Elena,

Gracias a Ana Royuela porque sin su ayuda jamás hubiera visto la luz este trabajo, por su rigor y profesionalidad.

Gracias al todo el Servicio de Microbiología, por su labor diaria y por resolver siempre todo tipo de dudas y peticiones.

Gracias a los pacientes, porque cada día siento que volvería a hacer una y mil veces medicina porque ellos me hacen sentir lo que es, la verdadera vocación de ser MÉDICO.

El saber es la parte principal de la felicidad.

(Sócrates)

# INDICE

|  |    |
|--|----|
| RESUMEN .....  | 9  |
| 1. Introducción .....                                    | 9  |
| 2. Objetivos .....                                       | 10 |
| 3. Material y métodos .....                              | 10 |
| 4. Resultados .....                                      | 10 |
| 5- Conclusiones.....                                     | 13 |
| INTRODUCCIÓN .....                                       | 14 |
| 1. Epidemiología y etiología.....                        | 14 |
| 2. Epidemiología y lugar de adquisición.....             | 16 |
| 3. Origen de la bacteriemia.....                         | 20 |
| 4. Manifestaciones clínicas y gravedad.....              | 22 |
| 5. Microbiología e impacto de las resistencias.....      | 25 |
| 6. Tratamiento y pronóstico.....                         | 35 |
| 7. Factores de riesgo de terapia inicial inadecuada..... | 51 |
| JUSTIFICACIÓN .....                                      | 54 |
| OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....                              | 56 |

|  |    |
|--|----|
| 1. Objetivos principales .....   | 56 |
| 2. Objetivos secundarios .....   | 57 |
| MATERIAL Y MÉTODOS .....   | 58 |
| 1. Marco del estudio .....   | 58 |
| 2. Diseño del estudio .....  | 59 |
| 3. Población de estudio.....   | 60 |
| 4. Variables .....   | 61 |
| 5. Definiciones .....  | 66 |
| 6. Microbiología .....   | 73 |
| 7. Análisis estadístico .....  | 74 |
| 8. Aspectos éticos .....   | 75 |
| RESULTADOS .....   | 76 |
| 1. Descripción de la población .....                                     | 77 |
| 2. Características clínicas de los episodios de bacteriemia.....         | 82 |
| 3. Características microbiológicas de los episodios de bacteriemia ..... | 85 |
| 4. Descripción del tratamiento antibiótico recibido.....                 | 90 |
| 5. Mortalidad y estancia hospitalaria.....                               | 91 |
| 6. Análisis del tratamiento antibiótico empírico inadecuado.....         | 93 |

|  |     |
|--|-----|
| 7. Análisis de la mortalidad precoz.....   | 114 |
| 8. Análisis multivariante de la mortalidad a 7 días.....                           | 126 |
| 9. Análisis de la tasa de mortalidad a 30 días.....                                | 129 |
| 10. Análisis multivariante de la mortalidad a 30 días.....                         | 138 |
| DISCUSIÓN .....  | 141 |
| 1. Características clínicas y microbiológicas de los episodios de bacteriemia..... | 142 |
| 2. Análisis del tratamiento antibiótico empírico inapropiado.....                  | 145 |
| 3. Análisis de la mortalidad precoz y a 30 días de la bacteriemia.....             | 151 |
| 4. Impacto de la terapia inicial inapropiada en la mortalidad.....                 | 157 |
| CONCLUSIONES .....   | 163 |
| BIBLIOGRAFÍA .....   | 166 |



# **ABREVIATURAS**

ACS: asociada a cuidados sanitarios.

BGN: bacilo Gram negativo.

BSI: Bacteriemia

BLEE- E: Enterobacteria productora de betalactamasa de espectro extendido.

CGP: coco Gram positivo.

CMI: concentración mínima inhibitoria.

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

CVC: catéter venoso central.

DM: diabetes mellitus.

DE: desviación estándar.

EEUU: Estados Unidos.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

HUPHM: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

MDR: multidrug-resistant.

OR: odds ratio.

SCN: Staphylococcus coagulasa negativos.

TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas.

TOS: trasplante de órgano sólido.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VM: ventilación mecánica invasiva.

AAT: tratamiento antibiótico empírico adecuado.

IAAT: tratamiento antimicrobiano empírico inapropiado

## RESUMEN

**1. Introducción.** La bacteriemia afecta entre 100 y 200 personas por 100.000 habitantes-año con una incidencia en aumento y una mortalidad elevada (16-40%).

La estimación del beneficio de la idoneidad de la terapia empírica varía en la literatura en parte, debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y a la diversa metodología utilizada (1). El tratamiento antibiótico empírico inadecuado es un factor de riesgo independiente de mortalidad. En los últimos años han aumentado el número de resistencias a los antimicrobianos, lo que reduce la probabilidad de administrar un antibiótico inicial adecuado. En pacientes con sepsis grave o shock séptico, cada hora de retraso en la administración de la terapia antibiótica adecuada se ha asociado con un aumento acumulativo en el riesgo de muerte (2). Múltiples estudios han puesto de manifiesto la asociación de la terapia empírica inadecuada con la mortalidad en pacientes con bacteriemia tanto, en poblaciones no seleccionadas (3–7), como seleccionadas o en bacteriemias por microorganismos concretos (8–17). Por tanto, es fundamental identificar los factores que se asocian a un tratamiento empírico inadecuado para implementar una política antibiótica racional teniendo en cuenta los patrones de resistencia locales. La elección empírica es un desafío, ya que la prescripción indebida favorece el desarrollo de resistencias que condicionan el tratamiento de futuros pacientes, por lo tanto, la elección de un tratamiento empírico adecuado es fundamental no solo para el paciente, si no para la sociedad en general.

**Objetivo principal:** Conocer si el tratamiento antibiótico empírico inadecuado, prescrito en pacientes con bacteriemia antes de conocer el resultado microbiológico del hemocultivo, aumenta la mortalidad precoz y durante el primer mes.

**Objetivos secundarios:** Identificar a los pacientes con mayor riesgo de ser tratados con un antibiótico inicial inadecuado, analizando las variables asociadas a la terapia inapropiada. Conocer si el tratamiento antibiótico inicial inapropiado incrementa la estancia hospitalaria. Analizar las características clínicas de los episodios de bacteriemia en la población de forma global para llegar a determinar los factores asociados a la mortalidad precoz y tardía.

**2. Material y métodos.** Se realizó un estudio observacional prospectivo de todas las bacteriemias significativas en el periodo comprendido entre mayo de 2010 y diciembre de 2011. Se recogieron las características demográficas, el lugar de adquisición, los factores de riesgo, las características clínicas y microbiológicas de los episodios de bacteriemia, el tratamiento antibiótico empírico empleado y el tratamiento dirigido. El pronóstico de los episodios se evaluó mediante el estudio de la mortalidad a 7 y 30 días de la bacteriemia, mediante el ajuste de modelos multivariantes.

**3. Resultados.** Se incluyeron 684 episodios de bacteriemias significativas correspondientes a 601 pacientes. El 25% (172 episodios) recibió tratamiento antibiótico empírico inadecuado. La tasa de mortalidad global precoz (7 días) fue del 13,1% (79 pacientes) y la tardía (30 días) del 22,5% (135 pacientes). La tasa de mortalidad precoz de los pacientes con bacteriemia que reciben terapia inicial inadecuada (16%) fue significativamente mayor que aquellos que recibieron un tratamiento empírico adecuado (10%, OR 1,76 [IC] (1,07; 2,90);  $p=0,025$ ). La tasa

de mortalidad a 30 días de los pacientes con bacteriemia que fueron tratados de forma inadecuada (31,7%) fue también significativamente mayor que los que se manejaron con terapia adecuada (16,4% (OR 2,3 [IC] (1,58; 3,52))  $p < 0,000$ ). En el análisis multivariante de mortalidad a 7 días, en el modelo estimativo ajustado final, el tratamiento empírico inadecuado fue un factor independiente de la mortalidad incrementando el riesgo de muerte en 2,6 veces ajustado por la contribución a la mortalidad del foco respiratorio y de la presentación como shock (OR 2,65 [IC] (1,49; 4,71)  $p < 0,001$ ). En el modelo estimativo ajustado final de mortalidad a 30 días, la terapia empírica inadecuada triplicaba el riesgo de mortalidad, ajustado por la contribución en la mortalidad del foco respiratorio, el lugar de adquisición y la presentación como shock que fueron las variables de confusión (OR 3,03 [IC] (1,49; 6,14)  $p < 0,000$ ). El origen de la bacteriemia asociado a mayor mortalidad a 7 y 30 días fue el foco respiratorio y el desconocido, mientras que el foco urinario fue en el que se detectó menor mortalidad. El microorganismo asociado significativamente con mayor tasa de mortalidad precoz fue *Streptococcus pneumoniae* (OR 3,11 [IC] (1,25; 7,71)  $p = 0,014$ ) y *Staphylococcus aureus* fue el único patógeno que mostró asociación estadísticamente significativa con la mortalidad a 30 días (OR 1,89 [IC] (1,18; 3,03)  $p = 0,008$ ). Otras variables asociadas de forma independiente a la mortalidad a 7 días en el modelo predictivo, además de la terapia inicial inadecuada fueron el índice Charlson  $\geq 3$ , el foco respiratorio, la desnutrición grave, el índice Pitt elevado y la presentación como shock. Otros factores asociados de forma independiente a la mortalidad a 30 días, además del tratamiento empírico inapropiado fueron: la edad, el índice de Charlson, la insuficiencia cardíaca congestiva, el inicio como shock, la desnutrición y el foco respiratorio. La etiología de la bacteriemia al ajustar por otras variables no mostró una contribución

independiente a la mortalidad a 7 ni a 30 días. Los factores asociados con mayor probabilidad de recibir terapia inadecuada de forma significativa fueron: adquisición nosocomial, insuficiencia renal crónica, cirrosis, deterioro cognitivo y/o enfermedad cerebro-vascular, habitar en una residencia de ancianos, portar catéter urinario, haber recibido antibioterapia las semanas previas y haber sido sometido a cirugía en el último mes. El foco que más frecuentemente recibió terapia inicial inadecuada frente a adecuada de forma significativa, fue el desconocido (21,5% vs 17%), seguido del catéter (16,3% vs 11,3%) ( $p=0,03$ ). Los microorganismos más frecuentemente tratados con terapia empírica inapropiada fueron los grampositivos: *Staphylococcus aureus* 2,5 veces más probabilidad de terapia inadecuada (OR2,5 [IC] (1,62; 3,89))  $p<0,000$  y *Staphylococcus coagulasa negativo* 3,6 veces más probabilidad (OR 3,6 [IC] (1,91;6,79)  $p<0,000$ ). Las bacteriemias polimicrobianas cuatriplicaban la probabilidad de recibir terapia inapropiada (OR3,79[IC] (2,05;7,00)  $p<0,000$ ). Las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina tuvieron 5,7 veces más probabilidad de terapia inapropiada comparados con las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* sensible a oxacilina (OR 5,75 [IC] (3,02; 10,98)  $p<0,000$ ). Finalmente, las bacteriemias por enterobacterias productoras de B-lactamasas de espectro ampliado tuvieron 4,4 veces más probabilidad de terapia inapropiada comparadas con las bacteriemias por enterobacterias no productoras de B-lactamasas de espectro ampliado (OR 4,4 [IC] 1,99; 10,77)  $p<0,000$ ) y las bacteriemias por enterobacterias multirresistentes 8,4 veces más probabilidad de manejo inadecuado comparado con bacteriemias por enterobacterias no multirresistentes (OR 8,42 [IC] (2,79; 25,41)  $p<0,000$ ). En el multivariante de terapia empírica inadecuada sólo la adquisición nosocomial, el proceder de una residencia de ancianos y el índice de Charlson se relacionaron de forma independiente con una mayor probabilidad de

tratamiento empírico inadecuado y el inicio como shock se asoció independientemente con una reducción en un 47% de recibir terapia empírica inadecuada. El tratamiento antibiótico inicial se asoció con la estancia hospitalaria de tal forma que los pacientes que sobrevivieron y que recibieron terapia inicial inadecuada presentaron una estancia hospitalaria media de hasta 6,5 días más, comparado con los que recibieron tratamiento antibiótico empírico apropiado.

- 4. Conclusiones.** La administración de un tratamiento antibiótico empírico inadecuado en pacientes con bacteriemia se asocia de forma independiente con mayor mortalidad a 7 y 30 días en comparación con los que reciben terapia inicial adecuada. Es preciso un esfuerzo por parte de los clínicos para reducir la tasa de tratamiento antibiótico empírico inadecuado en pacientes con bacteriemia nosocomial y en aquellas asociadas a cuidados sanitarios (especialmente pacientes procedentes de residencias de ancianos) ambos predictores independientes de recibir terapia inicial inadecuada, sobre todo cuando exista una alta sospecha clínica de resistencia.

# INTRODUCCIÓN

## 1. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Se define bacteriemia (BSI) como el crecimiento de un microorganismo en los hemocultivos de un paciente con signos clínicos de infección y tras haber descartado que dicho microorganismo pueda ser un contaminante. Las bacteriemias están asociadas a una importante morbilidad y mortalidad (18,19).

La incidencia anual se ha estimado entre 80 y 257 episodios por 100.000 persona-año (20,21). En Europa, el número anual de episodios de BSI y muertes asociadas con BSI se estima en 1,2 millones y 157.000, respectivamente (18). En las últimas décadas se ha producido un importante cambio en la epidemiología de las bacteriemias, debida en parte al envejecimiento de la población, a los cambios demográficos y en los modelos de atención sanitarios, a los avances médicos con aumento en procedimientos invasivos, mayor complejidad de tratamientos inmunosupresores y al desarrollo de resistencias a los antimicrobianos. En un estudio en nuestro país durante dos décadas, Rodríguez-Creixens *et al.* observaron un incremento anual en la incidencia de bacteriemias de un 8,3% desde 1985 hasta 2006 (22). Estudios posteriores también ponen de relieve un incremento en la incidencia de BSI (21,23–25).

La incidencia de bacteriemia por microorganismos grampositivos y gramnegativos también se ha modificado en las últimas décadas. Los bacilos gramnegativos han sido los principales agentes responsables de las bacteriemias. En el estudio de Rodríguez-Creixens *et al.*, la incidencia de *E. coli* presentó un incremento de 23.5 episodios/100000 en 1985 a 79 en 2006. Según datos del European Antibiotics Resistance Surveillance System (EARSS) se observa un aumento notable en 27 países europeos entre 2002 y 2007 para bacteriemias por *E. coli* (incremento anual 8,7%). Probablemente en relación con una expansión en cepas



resistentes a los antibióticos y a menudo con resistencia a múltiples fármacos (26). Hay un aumento en el número de aislamientos anuales de *E. coli* BLEE de 5,8% en 2009 hasta 10,6% en 2015, así como en los aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE de 8,2% en 2009 hasta 13,3% en 2015 (27). En el estudio español de Rodríguez-Creixens *et al*, las bacteriemias por *Pseudomona aeruginosa* se incrementaron anualmente 5 por 1000 ingresos, mientras que las originadas por *Proteus spp*; *Salmonellla spp*; *Serratia spp*; *Brueclla spp* y *Campylobacter spp* permanecieron estables (22). Varios estudios en los últimos años en diversos países, observan un aumento creciente de infecciones por gramnegativos y un descenso en las bacteriemias por grampositivos (20,28–31). De manera global, los factores de riesgo identificados en pacientes con bacteriemia por gramnegativos han sido: diabetes, hipoalbuminemia, hemodiálisis crónica, insuficiencia hepática, trasplante de células madre hematopoyéticas, tratamiento con glucocorticoides, ancianos, así como procedimientos urológicos y biliares (32–36).

Desde los años 1980, los gérmenes grampositivos han resurgido, a expensas de *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos y enterococos. Este cambio se ha relacionado con el aumento de manipulaciones instrumentales, presencia de catéteres, materiales bioprotésicos y diversos dispositivos (26). EARSS en 2008 informaba de un aumento desde 2002 y 2007 *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium* (19.3% de incremento anual) y *Enterococcus faecalis*. En este informe el 26% de los episodios de bacteriemia por *S. aureus* fueron causadas por cepas meticilin resistentes. Rodríguez-Creixens *et al*, informaban de incrementos en BSI debida *S. aureus* del 9% por 1000 ingresos anual, desde 1985 hasta 2006 (22). En la última década el crecimiento de *S aureus* ha sido más moderado (2,8% por año) (26) con disminución del número de aislamientos anuales de SAMR de 27,1% en 2009 hasta 18,4% en 2015 (27).

Las bacteriemias por *S. pneumoniae* también se incrementaron en el trabajo de Rodríguez-Creixens *et al*, con una tasa anual de un 8% por 100.000 habitantes desde 1985 hasta el 2006 (22). En estudios recientes europeos, se observa una disminución de las bacteriemias por *S. pneumoniae* tras el uso de la vacuna conjugada frente a *S. pneumoniae* (37,38).

Los microorganismos más prevalentes involucrados en las bacteriemias y responsables de más de la mitad de los casos son *E. coli*, *S. pneumoniae* y *S. aureus* ((30,39,40)

## **2. EPIDEMIOLOGÍA Y LUGAR DE ADQUISICIÓN**

Se recomienda clasificar la bacteriemia en función del lugar de adquisición en bacteriemias de adquisición comunitaria, bacteriemia adquirida en el hospital y asociada a los cuidados sanitarios (41,42)

### **Bacteriemia nosocomial**

La bacteriemia de origen nosocomial se define como aquella que se produce pasadas las primeras 48 horas de su estancia en el hospital o con antecedente de hospitalización reciente (43).

La incidencia de la bacteriemia nosocomial se estima en 6 episodios por 1000 ingresos. Según el Sistema de Vigilancia de las infecciones nosocomiales en España EPINE las bacteriemias supone el 15,9% de las infecciones nosocomiales en el año 2016 (44).

En el ámbito hospitalario se ha producido un cambio desde un predominio de microorganismos gramnegativos a finales de 1970 hasta la actualidad donde predominan los

microorganismos grampositivos, siendo los más comunes *ECN*, *S. aureus* y *Enterococcus spp.* Wisplinghoff H *et al*, en su estudio de 24.179 casos de BSI nosocomial en 49 hospitales estadounidenses desde 1995 a 2002 encontraron que los microorganismos grampositivos fueron los reponsables hasta en el 65%, siendo los microorganismos más frecuentes estafilococos coagulasa negativos (SCN), *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus spp* (45). El cambio se ha producido también en relación con los avances médicos, los trasplantes de órgano sólido y de células madre hematopoyéticas y por la mejora de los cuidados intensivos, lo cual, ha permitido una mayor supervivencia de pacientes más graves y extremadamente vulnerables a la infección. Es importante que desde los S. Microbiología se distribuya informes de microorganismos prevalentes y su patrón de sensibilidad por hospital dada las variaciones locales (46). El origen más común es el catéter venoso (14-52%), seguido de la infección del tracto urinario (18-39%), neumonía (10-16%) y la infección intraabdominal (9-13%). La bacteriemia de origen desconocido supone el 16% de los casos (46).

### **Bacteriemia comunitaria y asociada a cuidados sanitarios**

La bacteriemia de origen comunitario se define como aquella que se produce en las primeras 48 horas de su estancia en el hospital y que no cumple criterios de bacteriemia asociada a cuidados sanitarios (ACS) ni nosocomial (41,43).

Entre el 36-50% de las bacteriemias atendidas en el hospital se consideran comunitarias (47,48). La mayoría de los estudios han observado un predominio de bacterias gramnegativas sobre las grampositivas. Considerando los microorganismos de forma individual, los más prevalentes son *E. coli* (49%), *S. pneumoniae* (9%) y *S. aureus* (7%). El origen más frecuente de la bacteriemia comunitaria suele ser la infección del tracto urinario (46-53%), la neumonía (12-27%) y la infección intraabdominal (4-9%). Las bacteriemias de

origen desconocido suponen, el 9% (47). La mortalidad de la bacteriemia adquirida en la comunidad varía entre el 11- 16% (41,48)

En 2002, Deborah Friedman propuso una nueva clasificación para las bacteriemias adquiridas en la comunidad en pacientes con antecedentes de contacto con el sistema sanitario (ACS) por hospitalización reciente o exposición a cuidados médicos. Aproximadamente el 40% de las bacteriemias hasta entonces consideradas como comunitarias corresponderían a bacteriemias ACS, según los criterios de Friedman (41). Las bacteriemias ACS se asemejan más a las bacteriemias nosocomiales que a las comunitarias en cuanto prevalencia de comorbilidad, origen de la infección, microorganismos implicados, patógenos resistentes a antibióticos, así como en el pronóstico (41,48). En estos casos se evidencia una mayor proporción de bacteriemias debidas a SAMR, enterococos resistentes a vancomicina y gramnegativos resistentes a quinolonas y suelen predominar los bacilos gramnegativos sobre las bacterias grampositivas. Las bacteriemias del grupo *Proteus-Morganella-Providencia*, relacinadas con focos de origen en tracto urinario y piel o tejidos blandos, son también frecuentes en estos pacientes (47). Por dichas peculiaridades la antibioterapia empírica, las técnicas diagnósticas y las medidas intrahospitalarias de control de la infección podrían ser diferentes de las bacteriemias comunitarias.

En diversos estudios se observa que los pacientes con bacteriemias ACS son de mayor edad y mayor complejidad en cuanto a comorbilidad con una distribución de patógenos diferente a las comunitarias con aumento de la tasa de resistencias y de forma significativa en la mayoría de los estudios con mayor mortalidad hospitalaria y a los 28 días de la bacteriemia (42,49–53) (**Tabla 1**)

**Tabla 1** Estudios de pacientes con bacteriemia enfatizando en las peculiaridades en función del lugar de adquisición

|                          | Vallés 2008 (49)                                 |                      |                      | Son 2010 (50)   |                    |                    | Rodríguez-Baño, 2010 (42)   |                    |                    | Kollef 2011(51)                                       |                      |     | Vallés, 2011 (52)  |                    |                    | Lenz 2012(53)                                    |                     |                     |
|--------------------------|--|----------------------|----------------------|---|--------------------|--------------------|---|--------------------|--------------------|---|----------------------|-----|--|--------------------|--------------------|--|---------------------|---------------------|
|                          | Prospectivo, 1157<br>pacientes España<br>(1 año) |                      |                      | Prospectivo,<br>multicéntrico<br>1144 pacientes<br>Corea ( 1 año) |                    |                    | Prospectivo<br>multicéntrico 821<br>episodios España<br>(2-5 meses) |                    |                    | Multicéntrico<br>retrospectivo 1143<br>pacientes EEUU |                      |     | Prospectivo,<br>multicéntrico 726<br>pacientes España<br>Argentina (1 año) |                    |                    | Prospectivo<br>7712 pacientes<br>Canadá (7 años) |                     |                     |
| n(%)                     | ACS<br>281<br>(24,3)                             | Com<br>581<br>(50,2) | Nos<br>295<br>(25,5) | ACS<br>558<br>(49)  | Com<br>380<br>(33) | Nos<br>206<br>(18) | ACS<br>195<br>(24)  | Com<br>150<br>(18) | Nos<br>476<br>(58) | ACS<br>728<br>(63,6)                                  | Com<br>415<br>(36,3) |     | ACS<br>130<br>(18)   | Com<br>341<br>(47) | Nos<br>249<br>(35) | ACS<br>2492<br>(32)                              | Com<br>3088<br>(40) | Nos<br>2132<br>(28) |
| <i>E. coli</i> ,<br>n(%) | 103<br>(37)                                      | 308<br>(53)          | 61<br>(21)           | 56<br>(27)  | 179<br>(47)        | 83<br>(15)         | 72<br>(37)  | 57<br>(38)         | 96<br>(20)         | 165<br>(22,7)   | 133<br>(32)          |     | 35<br>(27)   | 70<br>(21)         | 46<br>(19)         | (25)   | (31)                | (14)                |
| <i>S. aureus</i><br>n(%) | 30<br>(10,6)                                     | 25<br>(4,3)          | 31<br>(10,5)         | 29<br>(14)  | 28<br>(7)          | 85<br>(15)         | 22<br>(11)  | 10<br>(7)          | 67<br>(14)         | 259<br>(35,6)   | 122<br>(29,4)        |     | 18<br>(10)   | 34<br>(10)         | 25<br>(4,4)        | (17)   | (11)                | (26)                |
| SAMR<br>n(%)             | (31,8)   | (4%)                 | (5,7)                | 9<br>(31)   | 5<br>(18)          | 59<br>(69)         | 6<br>(3)  | 0<br>(0)           | 24<br>(5)          | 171<br>(23,5)   | 68<br>(16,4)         |     | (3,8)  | 0,3)               | 5,2)               | (16  | (7)                 | (16)                |
| <i>S pneumo</i><br>n(%)  | 11<br>(3,9)                                      | 64<br>(11)           | 5<br>(1,7)           | 2 (1)   | 15<br>(4)          | 7<br>(1)           | 11<br>(6)   | 27<br>(18)         | 3<br>(<1)          | 59<br>(8,1)   | 19<br>(4,6)          |     | 6<br>(5)   | 73<br>(21)         | 4<br>(2)           | (6)  | (14)                | (2)                 |
| BLEE<br>n(%)             |  |                      |                      | 13<br>(14)  | 8<br>(4)           | 40<br>(25)         | 7<br>(3)  | 6<br>(3)           | 21<br>(4,5)        |   |                      |     |  |                    |                    |  |                     |                     |
| Origen                   | ACS  | Com                  | Nos                  | ACS   | Com                | Nos                | ACS   | Com                | Nos                | ACS   | Com                  | Nos | ACS  | Com                | Nos                |  |                     |                     |
| catéter                  | 36<br>(13)                                       | 0<br>(0)             | 107<br>(36)          |   |                    |                    | 24<br>(12)  | 0<br>(0)           | 116<br>(24)        |   |                      |     | (16)   | (21)               | (11)               |  |                     |                     |
| Urinario                 | 107<br>(38)                                      | 261<br>(45)          | 58<br>(19,7)         | 30<br>(14)  | 119<br>(31)        | 32<br>(6)          | 41<br>(21)  | 46<br>(31)         | 73<br>(15)         |   |                      |     | 23<br>(18)   | 40<br>(12)         | 16<br>(7)          |  |                     |                     |
| Abdominal                | 17<br>(6)  | 47<br>(8)            | 29<br>(9,8)          | 56<br>(27)  | 116<br>(31)        | 98<br>(18)         | 40<br>(20)  | 33<br>(22)         | 70<br>(14)         |   |                      |     | 29<br>(22)   | 85<br>(25)         | 84<br>(33)         |  |                     |                     |
| Neumonia                 | 31<br>(11)                                       | 78                   | 21                   | 2<br>(14)   | 42<br>(11)         | 79<br>(14)         | 22<br>(11)  | 28<br>(19)         | 55<br>(21)         |   |                      |     | 27<br>(21)   | 87<br>(25)         | 39<br>(15)         |  |                     |                     |
| Desconocido              | 34<br>(12)                                       | 43<br>(7,4)          | 46<br>(15,6)         | 28<br>(5)   | 22<br>(6)          | 29<br>(14)         | 45<br>(23)  | 22<br>(15)         | 127<br>(27)        |   |                      |     | 21<br>(16)   | 59<br>(17)         | 48<br>(19)         |  |                     |                     |
| Mortalidad<br>(%)        | 27,5 vs 10,4 vs 27,3<br>p< 0,001 30 días         |                      |                      | 18 vs 10%<br>p=0,007 30 días                                      |                    |                    | 22 vs 19 vs 24<br>30 días   |                    |                    | 13,6 vs 4,1%<br>P< 0,001<br>hospitalaria              |                      |     | 34,4 vs 29 vs 41%  |                    |                    | 18 vs 10 vs 26<br>P= 0,001 28 días               |                     |                     |

ACS. Bacteriemia asociada a cuidados sanitarios. Com: adquirida en la comunidad. Nos: adquirida en el hospital SAMR *Stafilococo* resistente a meticilina. BLEE enterobacteria productor de b-lactamasa de espectro ampliado.

### **3. ORIGEN DE LA BACTERIEMIA**

La identificación del origen de la bacteriemia resulta de gran relevancia para la elección de la terapia empírica, en base a la comorbilidad, al lugar de adquisición, los factores subyacentes del paciente y procedimientos previos a la bacteriemia relacionados con el sistema sanitario. Varios estudios evidencian diferencias clínicas y pronósticas en función de que la bacteriemia sea de origen conocido o desconocido. Las bacteriemias de origen desconocido eran más frecuentes en pacientes con enfermedades crónicas de mal pronóstico y hepatópatas, estaban ocasionadas más frecuentemente por *S. aureus* y otras bacterias grampositivas comparadas con las de origen conocido. La mortalidad fue mayor y la terapia empírica inadecuada más frecuente, siendo un factor independiente relacionado con la mortalidad (54).

La etiología, presentación clínica y pronóstico de las bacteriemias con foco conocido, varían en función del origen. El foco abdominal y respiratorio presentan mayor gravedad y mortalidad. El pronóstico desfavorable en el foco abdominal se relaciona con mayor incidencia de bacteriemias polimicrobianas y el mal control del foco. El foco urinario se asocia con menor mortalidad, probablemente debido a la gran concentración que alcanzan la mayoría de los antibióticos en el parénquima renal (54,55).

### **4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y GRAVEDAD**

Se recomienda clasificar la gravedad clínica inicial del paciente con sospecha de bacteriemia de acuerdo con los criterios internacionales en sepsis, sepsis grave y shock séptico. En 1992 el comité del Colegio Americano de medicina torácica (ACCP) y la Sociedad de Medicina de cuidados críticos (SCCM) acuñaron dichos términos y de forma periódica se revisan

creando recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis. La última campaña para sobrevivir a la sepsis se desarrolló en 2012 (56) y permitió revisar las recomendaciones del año 2008 con el objetivo de disminuir su elevada mortalidad. En el año 2016 se han modificado las definiciones de sepsis, denominando Sepsis a la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una disregulación de la respuesta de huesped a la infección. Dicha disfunción orgánica se define como el incremento de 2 puntos o más en la puntuación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Desaparece el término sepsis grave y el Shock séptico se define como un subtipo de sepsis en la que se producen profundas anormalidades circulatorias, celulares y metabólicas que se asocian a una mayor mortalidad y que clínicamente se identifican por la necesidad de drogas presoras para mantener una PAM  $>65\text{mmHg}$ , en ausencia de hipovolemia y un valor de láctico  $>2$ , después de una adecuada resucitación con volumen (57).

La comorbilidad del paciente influye en la expresión clínica de la infección y en el pronóstico de la bacteriemia. El índice de Charlson, usado para este propósito y validado por diferentes estudios, define diversas condiciones clínicas que predicen la mortalidad al año. Una misma enfermedad aguda, en función de la comorbilidad y reserva orgánica individual puede presentar características diferentes, determinando la gravedad y el pronóstico (58). La mortalidad en los ancianos por bacteriemia es elevada. Se estima entre 14 y 38%. Varios estudios han demostrado la relación entre la edad y la mortalidad por bacteriemias (8,11,14,59). En los ancianos suelen estar ausentes los signos de sepsis siendo más difícil la sospecha diagnóstica por lo que se asocian con un mayor riesgo de fallo multiorgánico. Son más prevalentes las infecciones respiratorias y con foco urinario (60). Se estima que los pacientes diabéticos presentan una mortalidad que cuadruplica al resto con mayor tendencia a bacteriemias de origen desconocido y complicaciones sépticas (61). Los pacientes inmunodeprimidos presentan también, mayor mortalidad por bacteriemia a pesar de la

terapia antibiótica. En neutropénicos los factores pronósticos asociados con mayor mortalidad evidenciados en diversos estudios son: shock séptico al inicio, foco respiratorio, progresión tumoral y ausencia de profilaxis con quinolonas (62). En receptores de trasplante de órgano sólido se ha observado que la mortalidad precoz por bacteriemia suele ser superior en el trasplante cardíaco y hepático con respecto al renal. En trasplante hematológico la mortalidad varía en función del patógeno causal(46). Tanto los pacientes cirróticos, donde el desarrollo de bacteriemias repetidas y peritonitis espontánea en relación con traslocación bacteriana y a la circulación colateral, es un signo de mal pronóstico a medio y corto plazo, de igual manera los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan riesgo elevado de bacteriemia (63).

La clasificación de McCabe-Jackson ha sido utilizada en numerosos estudios como pronóstico, evalúa la probabilidad de muerte de los pacientes en base a su comorbilidad, y a pesar de que la puntuación no se basa en datos objetivos, constituye una herramienta sencilla y eficaz para prever el pronóstico vital de los pacientes (64).

La gravedad clínica al diagnóstico es un factor pronóstico fundamental que condiciona el desarrollo de complicaciones, estancias más prolongadas en UCI y hospitalarias y secundariamente aumento de las infecciones nosocomiales (25). La gravedad clínica y la terapia antibiótica están estrechamente relacionadas, siendo un factor de confusión en la contribución del tratamiento empírico a la mortalidad, por lo que es necesario ajustar por la gravedad clínica del paciente (1). Existen diferentes escalas de gravedad clínica como la escala APACHE II (65). El índice de Pitt ha demostrado ser predictor de mortalidad en varios estudios de bacteriemias por diferentes microorganismos, predice la probabilidad de muerte en función de la situación de gravedad aguda del paciente (55,66). Rhee *et al.* Compararon la eficacia del índice de Pitt, índice de Charlson y del APACHE II como predictores de mortalidad por sepsis en pacientes ingresados en unidades de cuidados



intensivos. Encontraron que los tres índices se correlacionaban de manera independiente con la mortalidad. (67).

## 5. MICROBIOLOGÍA. IMPACTO DE LAS RESISTENCIAS

Desde hace décadas se sabe que las bacteriemias por determinados microorganismos se asocian a mayor mortalidad. En ocasiones se atribuye el pronóstico desfavorable a la terapia inadecuada y en otras a factores virulentos del patógeno y a la respuesta inflamatoria que origina en función de la inmunidad y comorbilidad del paciente (68).

Varios estudios ponen de manifiesto amplias diferencias en la mortalidad según la etiología, desde el 21% para bacteriemias por *S. coagulasa negativo* y hasta el 40% para bacteriemias por *P. aeruginosa* y *Cándida spp* (69). Otro estudio evidenció una mayor mortalidad cruda en infecciones debidas a levaduras (44%) y a anaerobios (41%) (70). *S. aureus*, BGN resistentes a antimicrobianos y *Cándida spp.* son los patógenos con peor pronóstico. Sin embargo, otros como *SCN*, *S. pneumoniae* y *E. coli* parecen asociarse a menor mortalidad (8,68–70).

***Staphylococcus aureus***: es el segundo microorganismo más frecuente responsable de los episodios de bacteriemia (37). Las tasas de mortalidad oscilan entre 15-25% (71). Esta elevada mortalidad guarda relación con un mayor riesgo para desarrollasr endocarditis y fenómenos embolígenos a distancia con bacteriemia persistente y mayor riesgo de fallecimiento comparado con otros microorganismos. La incidencia de bacteriemia por *S. aureus* ha aumentado en los últimos años en relación con el mayor número de procedimientos invasivos, trasplantes, cáncer y aumento en las resistencias a antibióticos. Yilmaz *et al.* en un estudio reciente en 255 episodios de bacteriemia por *S. aureus*

encottraron que el foco desconocido (55%) y el catéter (42%) fueron los más frecuentes (72). SAMR fue responsable del 39,2% de las bacteriemias por *S. aureus* asociándose significativamente con la mortalidad. En el 28% el tratamiento antibiótico empírico fue inadecuado. La mortalidad global fue del 20,4%, los autores encontraron como factores predictores asociados de forma significativa con la mortalidad el índice de Charlson elevado, la edad, el ingreso en UCI y el uso de antibioterapia previa (72). Bassetti M *et al.* en 337 pacientes con bacteriemia por *S. aureus* identificaron aislamientos de SAMR en el 39%. La mortalidad precoz a 7 días y a 30 días fue 13% y 26% respectivamente, Una puntuación mayor en el índice de Chalson, bacteriemia por SAMR, shock séptico al inicio, foco endocarditis y desconocido fueron factores asociados para la mortalidad temprana y tardía en este grupo (73). De igual manera, O. Gasch, M *et al.* en una revisión de 579 episodios de bacteriemia por SAMR en 21 hospitales españoles, encontraron una mortalidad del 32%. Los factores de riesgo independientes para mortalidad precoz definida como en las primeras 24 h fueron Índice de Pitt > 3, Mc Cabe enfermedad fatal /rápidamente fatal, foco respiratorio o desconocido, adquisición no nosocomial y la terapia antibiótica inapropiada. Cuando se compararon los factores predictivos de mortalidad precoz y tardía, la terapia antibiótica inicial inapropiada fue un factor predictivo en la mortalidad precoz y la endocarditis y foco respiratorio fueron de la mortalidad tardía (11,74).

Entre los bacilos gramnegativos los que se consideran asociados a un peor pronóstico son los bacilos no fermentadores *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.

***P. aeruginosa*** es un importante patógeno nosocomial, con una alta mortalidad. Cuando comenzó a ser un problema clínico evidente, en torno a los años 60, la mortalidad llegaba al 90%. Gracias al desarrollo de antibióticos antipseudomónicos y al uso de cobertura empírica en pacientes con factores de riesgo, dicha mortalidad se ha conseguido reducir, aunque sigue siendo extremadamente alta, en torno al 20-40% en la mayoría de los estudios. La

mortalidad se asocia con la edad avanzada, índices de Charlson más altos, enfermedad renal crónica, cirrosis, inmunodepresión, neoplasias especialmente hematológicas y la presencia de neutropenia, el trasplante, el tratamiento con corticoides y los pacientes sometidos a esplenectomía son factores de riesgo pronósticos de mortalidad descritos en múltiples estudios. Aunque los datos varían de unos estudios a otros, parece que los focos con mayor mortalidad son el respiratorio, el desconocido y el abdominal no biliar, por lo que con frecuencia las bacteriemias secundarias a dichos orígenes se denominan de alto riesgo. Por contraposición, ocurre al contrario en los pacientes cuyo foco desconocido es urinario (11,74,75). Presenta resistencia intrínseca a ampicilina, cefazolina, cefuroxima y ácido nalidíxico. La frecuencia de resistencia a carbapenemas, piperacilina/tazobactam, cefalosporinas antipseudomónicas y ciprofloxacino en hospitales españoles se sitúa entre el 5 y el 25% (27). La transmisión cruzada por parte de los sanitarios y el elevado uso de antimicrobianos son determinantes para la aparición de resistencias. Dentro del pronóstico de las bacteriemias por *P. aeruginosa*, es fundamental la relación entre las resistencias y la importancia de la adecuación del tratamiento que se comentará más tarde.

*Acinetobacter baumannii* constituye un problema creciente en todo el mundo. Los brotes de infecciones nosocomiales y situaciones endémicas causadas por *A. baumannii* multirresistente han alcanzado las proporciones de un problema de salud nacional causando gran alarma social en varios países, clásicamente se ha relacionado con pacientes ingresados en UCI, con uso previo de antimicrobianos de amplio espectro y frecuentemente sometidos a ventilación mecánica. Aunque en los últimos años se ha descrito asociado a un perfil de paciente anciano con comorbilidad, en infecciones ACS y con altas tasas de mortalidad. En un estudio prospectivo la mortalidad por bacteriemia por *A. Baumanii* fue del 25,6%, la terapia inapropiada, el shock séptico y una gran comorbilidad se asociaron de forma independiente con mayor mortalidad (76). Garnacho-Montero J *et al.* en un estudio reciente

en dos periodos en UCI españolas (2000 y 2010 incluyendo 103 y 108 pacientes, respectivamente) encontraron evidenciaron tasas de mortalidad a los 30 días similar en ambos periodos (29,1 vs. 27,8%), con aumento en la tasa de neumonía (46,2% en 2000 al 64,8% en 2010 ( $p<0,001$ )). El tratamiento antimicrobiano apropiado fue un factor protector de mortalidad en el análisis multivariante (77).

**Anaerobios.** El año 2011 marcó el 150 aniversario del descubrimiento de las bacterias anaerobias por Louis Pasteur. Tras este tiempo el interés biomédico por estas bacterias e mantiene, y *Clostridium difficile* es probablemente la que más interés despierta en la actualidad. La incidencia de bacteriemia por anaerobios parece que está disminuyendo de forma llamativa en los últimos años y, dado que es una entidad con alta morbi-mortalidad asociada, parece interesante el debate sobre la rentabilidad de los hemocultivos, hay autores que proponen no realizar de forma habitual hemocultivos para anaerobios sin la sospecha no es alta (78). La mayoría de los cuadros infecciosos ocasionados por las bacterias anaerobias son muy comunes en la práctica clínica como las infecciones intra-abdominales, respiratorias, infecciones de piel y tejidos profundos y ginecológicos. Bassa *et al.* en un estudio prospectivo de bacteriemias verdaderas por anaerobios estrictos de 68 pacientes, encontraron una mortalidad bruta del 23,5% y la relacionada con la bacteriemia del 9,2%. En un 20,6% presentaban neoplasia sólida frecuentemente del tubo digestivo. El foco principal fue el abdominal (43%) y el germen más frecuentemente aislado fueron especies del grupo *Bacteroides fragilis* (37%). La presencia de sepsis, shock séptico o un score de Pitt > 4 fueron predictores de mortalidad (78).

## **RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS.**

En las últimas décadas los antibióticos, uno de los descubrimientos terapéuticos con mayor repercusión en la práctica clínica, se han utilizado tan ampliamente que su elevado consumo ha conducido a un incremento notable del desarrollo de resistencias. Las bacterias, debido a su acusada capacidad de adaptación, suelen desarrollar mecanismos de resistencia tras ser expuestas a los antibióticos, es particularmente preocupante el incremento reciente de microorganismos resistentes (enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o *S. aureus* resistentes a meticilina (SAMR) y de bacterias gramnegativas multirresistentes (enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*). Otro fenómeno que puede estar contribuyendo a la expansión de las resistencias a nivel mundial es el de los movimientos migratorios, como se está observando en el caso de las enterobacterias multirresistentes (MDR).

Los problemas de resistencia más relevantes que afectan a los bacilos gramnegativos son la resistencia a betalactámicos mediada por la producción de BLEE, la resistencia a carbapenemas mediada por la producción de carbapenemasas y el incremento de la resistencia a fluorquinolonas.

Hasta finales de los años noventa la mayoría de las BLEE se aislaban en cepas de *K. pneumoniae* implicadas en brotes nosocomiales, sobre todo en UCI. Sin embargo, en los primeros años del siglo XIX se produjo un cambio epidemiológico, con mayor presencia de BLEE en cepas de *E. coli* procedentes del medio extrahospitalario. En registros por el European Antimicrobial Surveillance System (EARSS), que se encarga de monitorizar las resistencias antibióticas en patógenos invasivos desde 1998, muestran un aumento en la frecuencia de *E. coli* resistente a cefalosporinas de 3º generación en Europa entre 2010 y 2013 pasando la media europea del 9,5% al 12,6%. En nuestro país la frecuencia es mayor,

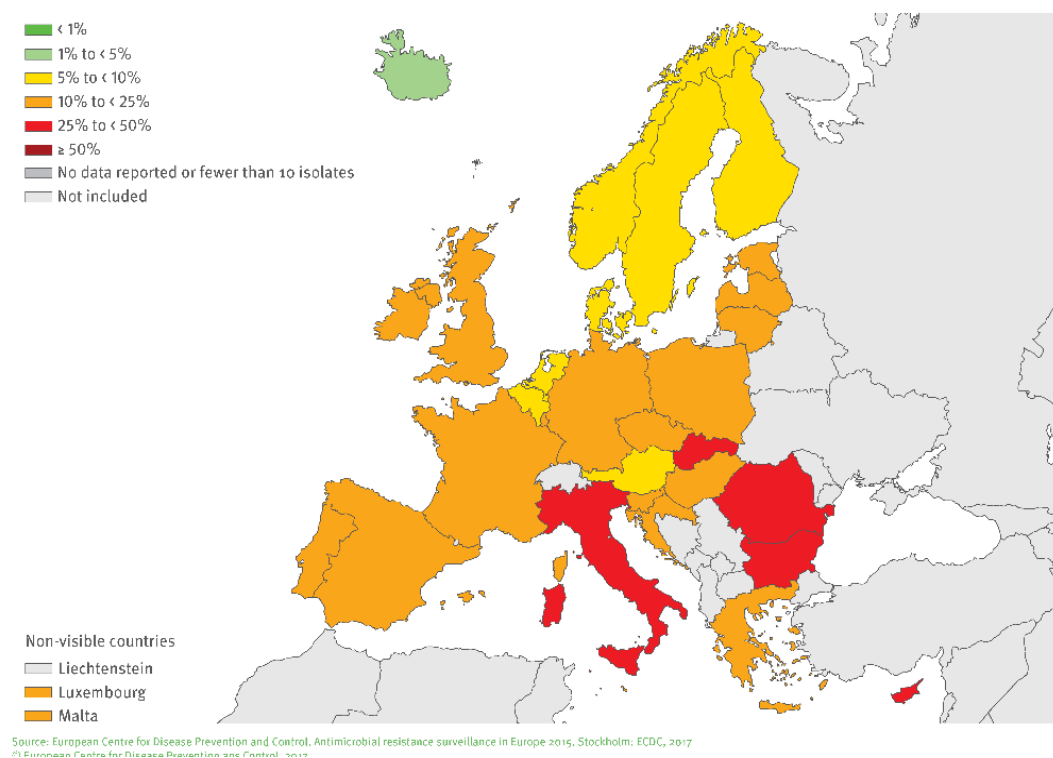
habiendo pasado del 12,1% al 13,3%. En Italia, Grecia y Portugal la frecuencia es del 10-25%. Díaz *et al.* en un estudio del Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) realizado en 2006, encontraron que la prevalencia de cepas productoras de BLEE en 44 centros participantes era del 4%, aislándose sobre todo en muestras urinarias procedentes de la comunidad, los aislamientos de *K. pneumoniae* productor de BLEE presentaron una prevalencia del 5% (79). Ortega *et al.* evidenciaron una prevalencia similar (4%) en un estudio retrospectivo que abarcaba un periodo 1991 a 2007, aunque hallaron un aumento de la prevalencia hasta el 8% en los 2 últimos años, respecto al 2% del periodo anterior. Las infecciones por estos microorganismos se asocian a tasas altas de mortalidad, estancias hospitalarias más largas y mayor gasto hospitalario (46,80,81). Desde una perspectiva clínica el impacto de este fenómeno ha sido muy relevante, por el patrón de multirresistencia que presentan las bacterias productoras de BLEE, dado que estas cepas son además, frecuentemente resistentes a la mayoría de antimicrobianos recomendados para el tratamiento de infecciones de la comunidad causadas por enterobacterias. Factores como la edad avanzada, enfermedades graves, hospitalización prolongada, permanencia prolongada en UCI, hemodiálisis, catéter venosos y urinarios, y el tratamiento antibiótico se han asociado con infecciones por enterobacterias de adquisición nosocomial. En infecciones adquiridas en la comunidad, los factores se modifican y los más frecuentes son tratamiento antibiótico previo, hospitalización reciente y la cirugía previa (82). Los brotes nosocomiales de *K. pneumoniae* BLEE pueden estar causados por la diseminación de un plásmido entre distintas especies de enterobacterias o más frecuentemente por la diseminación de un clon. El consumo elevado de cefalosporinas y quinolonas puede favorecer la selección de estos clones, algunos de los cuales se diseminan con particular facilidad en servicios hospitalarios mediante transmisión cruzada entre pacientes de riesgo. Otro factor a tener en cuenta y que

facilita la dispersión es que la estancia de estos pacientes en el hospital suele ser prolongada, aumentando así la exposición a la flora nosocomial (81).

En el último informe del Sistema Europeo de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana (EARS-Net 2015) en España la prevalencia de *E. coli* R a Cefalosporinas de 3º G se sitúa entre 10 y el 25% (27). **(Figura1)**

**Figura 1.** Prevalencia de aislamientos de *E. coli* resistente a cefalosporinas de 3º generación en Europa. EARSS 2015

*Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2015



La resistencia a fluorquinolonas es muy frecuente entre los productores de BLEE, sobre todo en series recientes lo que impide el uso empírico de estos fármacos (83).

Las bacterias gramnegativas multirresistentes (MR) incluyen enterobacterias MDR, *Pseudomona aeruginosa* MR, *Acinetobacter baumannii* MR y en menor medida – *Stenotrophomonas maltophilia*.

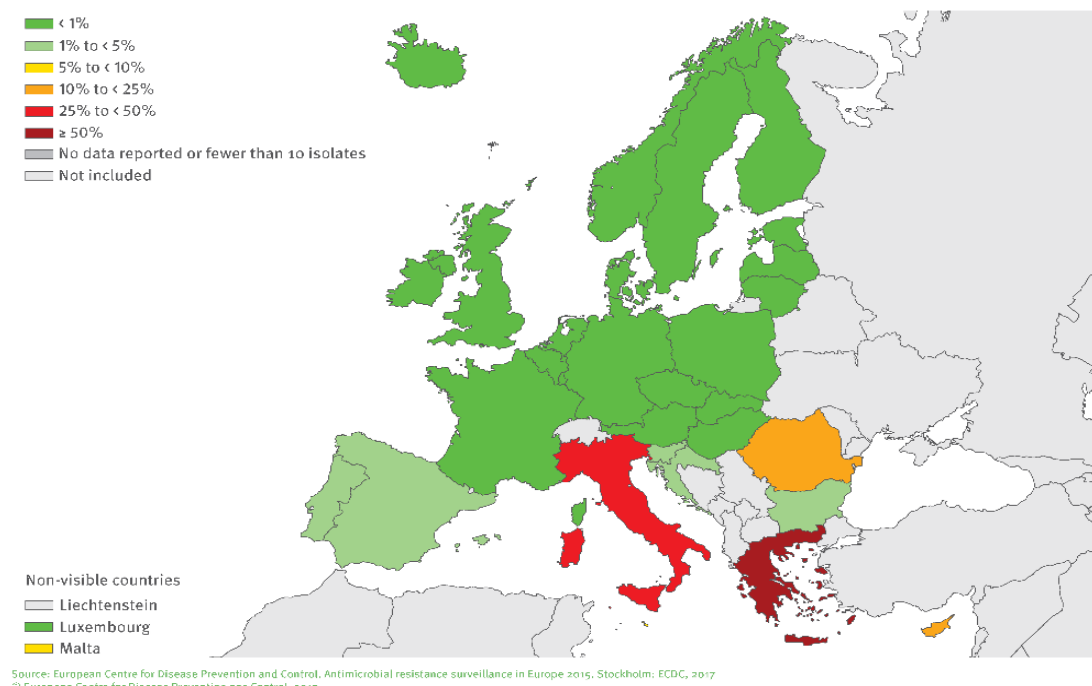
La producción de carbapenemasas en nuestro país, es baja se sitúa según un estudio multicéntrico realizado en 2009 en 0,04% (84), aunque recientemente ha habido brotes epidémicos, de amplias dimensiones causados por cepas productoras de OXA-48, inicialmente descrita en cepas de *Klebsiella pneumoniae* de un paciente hospitalizado en Turquía en 2001, la OXA48 es una oxacilinasa con fuerte actividad de hidrólisis de carbapenema y que desde entonces se ha aislado en varios países de África, Oriente Medio y Europa. Paño-Pardo *et al.* describen en un estudio reciente un brote de 71 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* O4KP en Hospital La Paz en Madrid de abril de 2010 a diciembre de 2011. La fuente más frecuente fue urinaria e infección quirúrgica. Bacteriemia se documentó en el 37%, en ellos la mortalidad fue del 69,5%. En 83,1% habían recibido antimicrobianos sistémicos en los 2 meses previos y 42,25% al menos una dosis de cualquier carbapenem. (85).

Gutierrez-Gutierrez *et al.* en un estudio español de 27 hospitales en varios países incluyen 480 pacientes con bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasas, en 27 hospitales desde 2004 hasta 2013 en la cohorte INCREMENT, el 78% pacientes recibieron terapia apropiada en comparación con 22% que recibieron tratamiento inadecuado. El organismo más frecuente fue *K. pneumoniae* 86%, la terapia apropiada se asoció con un protector sobre la mortalidad (17). En el último informe del Sistema Europeo de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana (EARS-Net 2015) en España la prevalencia de *K. pneumoniae* R a carbapenemas se sitúa entre 1 y el 5% (27). **(Figura 2)**



**Figura 2.** Prevalencia de aislamientos de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes en Europa. EARSS 2015

*Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2015



0

### *S. aureus* R a meticilina (SAMR)

Desde la introducción a inicios de los años 90, de cepas de SAMR en los hospitales españoles, se han producido cambios epidemiológicos notables, por un lado *S. aureus* se ha consolidado como uno de los principales patógenos, por otro entre el 20-30% de estas infecciones están producidas por SAMR, y finalmente se está observando una diseminación de la resistencia a la meticilina en cepas auténticamente comunitarias (86,87).

Cerca del 10% de los pacientes colonizados por SAMR presentan bacteriemia en el curso de dicha colonización, esta cifra se ha mantenido constante desde el inicio de la endemia y ha implicado que a medida que la colonización por SAMR se ha extendido la bacteriemia por SAMR ha sido cada vez más frecuente. La bacteriemia por SAMR comporta una elevada mortalidad, muy superior a la producida por *S. aureus* sensible a la meticilina (SAMS) y que

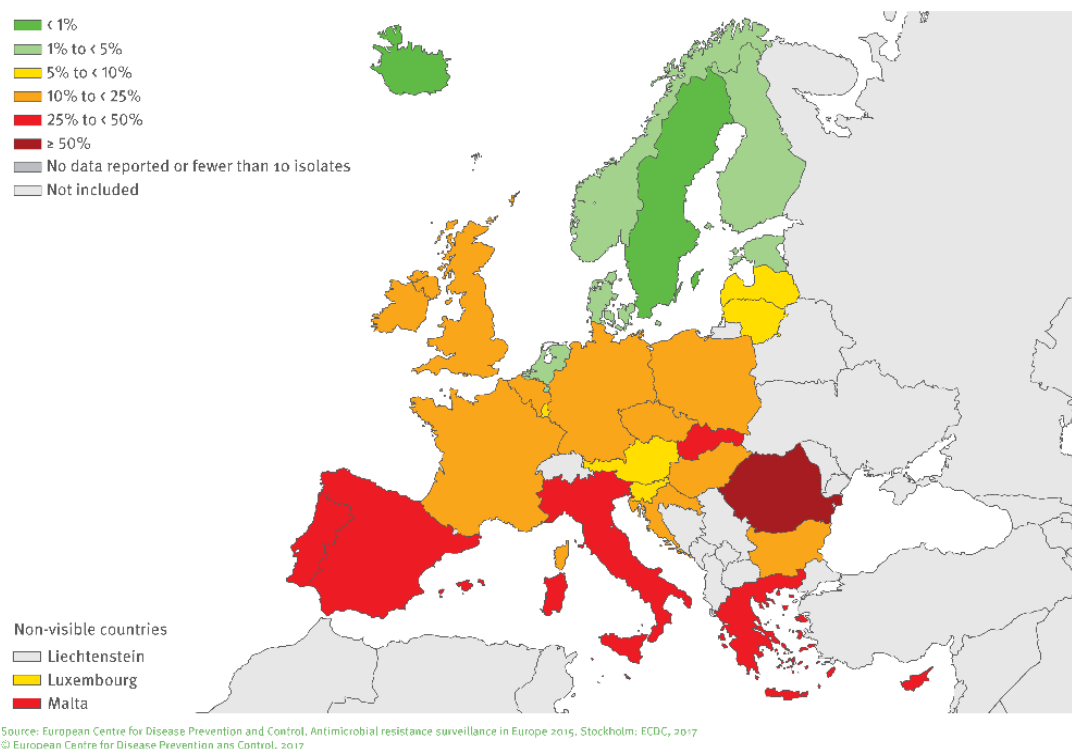
se sitúa entre el 20-50% de los episodios. Las causas de esta elevada mortalidad parece motivada por factores intrínsecos del propio patógeno como la presencia de subpoblaciones que muestran hetero-resistencia o presencia de un determinado gen accesorio regulador que regula la expresión de factores de virulencia y producción de biofilms, y que incluso con rango de sensibilidad en la Concentración Mínima Inhibitoria(CMI) se asocian a peor pronóstico y con mayor mortalidad en pacientes tratados con vancomicina, y por inferior actividad frente a *S. aureus* de los glicopéptidos. Otro aspecto que comporta mayor mortalidad es la capacidad de *S. aureus* para ocasionar siembras hematógenas en cualquier localización con persistencia de bacteriemia. La bacteriemia persistente que se observa en SAMR, se define como la detección de hemocultivos positivos más allá de 72 horas del episodio inicial a pesar de instaurar un tratamiento adecuado, su incidencia varía entre 15-50% según las series, es un marcador útil que sugiere elevada probabilidad de foco endovascular, catéter, endocarditis y tiene connotaciones pronósticas. Por lo que la práctica de hemocultivos a las 72 horas del episodio inicial debe ser una rutina en el manejo clínico y terapéutico de la bacteriemia por SAMR. Los factores de riesgo relacionados para bacteriemia son la propia resistencia a la meticilina, la duración de los síntomas, la hemodiálisis, la presencia de un catéter vascular y portadores de otros dispositivos o cuerpos extraños (88,89).

Por tanto, en los últimos años se ha observado un aumento muy notable en el número de casos de bacteriemia nosocomial por SAMR y también comunitarias, comportando una elevada mortalidad.

Según EARS-Net en el último informe del 2015 en España la prevalencia de SAMR se sitúa entre 25 y 50% (27). **(Figura 3)**

**Figura 3.** Prevalencia de aislamientos de *S. aureus* resistente a meticilina (SAMR). Adaptado de: EARSS 2015

*Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2015



## 6. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la bacteriemia es clave para el éxito terapéutico, se basa en la instauración precoz del antibiótico intravenoso eficaz (se preconiza en la primera hora tras la extracción de hemocultivos), de un manejo adecuado del foco de la infección y de un tratamiento de soporte riguroso y adecuado (56).

El tratamiento antibiótico empírico es aquel que se inicia previo a la identificación y sensibilidad del microorganismo responsable. El tratamiento antimicrobiano dirigido es el que se realiza tras conocer los resultados microbiológicos, información habitualmente disponible entre 48 y 72 horas de la extracción de los hemocultivos. Consideramos una terapia antimicrobiana como apropiada cuando al menos incluye un fármaco que ha

demostrado su actividad in vitro frente a los microorganismos responsables, debiéndose administrar a la dosis, vía y periodos adecuados para alcanzar concentraciones óptimas en los tejidos que, presumiblemente sean el origen de la bacteriemia. La falta de adherencia a estas normas puede incrementar el desarrollo de resistencias. El tratamiento antibiótico debe ser revisado cuando se conozcan los resultados microbiológicos y desescalar siempre que sea posible.

La selección de la terapia antimicrobiana empírica debe tener en cuenta aspectos como el origen de la bacteriemia, la comorbilidad del paciente y el perfil de resistencias locales. Una estrategia sería el uso de antibióticos de amplio espectro, decisión habitual en pacientes graves con shock séptico, aceptando en ocasiones el uso de antibióticos innecesarios con la consiguiente selección de resistencias. Se prestará especial atención a la creciente prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina y a los bacilos gramnegativos resistentes a betalactamasas de amplio espectro y carbapenémicos (2,46).

La estimación del beneficio del tratamiento empírico adecuado varía en la literatura, en parte debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, la mayoría en pacientes determinados o debidas a microorganismo concretos y a limitaciones en la metodología utilizada, lo que hace difícil las comparaciones ya que la evaluación se basa por necesidad en estudios no randomizados. Por otra parte, la definición de la terapia inadecuada varia ampliamente, considerando tiempos diferentes desde la extracción de los hemocultivos y en su mayoría sólo actividad in vitro. McGregor enfatiza la importancia de estandarizar la metodología de los estudios para analizar la asociación entre la idoneidad de la terapia empírica y la mortalidad, con recomendaciones específicas en cuanto a que la definición de terapia empírica adecuada incluya susceptibilidad in vitro, dosis, ruta y pautas de administración, diferenciar la terapia empírica y definitiva, ajustar por la gravedad del paciente y evaluar la asociación con la mortalidad en un tiempo adecuado (1).

La adecuación de la terapia empírica ha demostrado en multitud de estudios asociarse independientemente con la mortalidad en diferentes poblaciones (3,5,8–10,17,83,90).

Las tasas de mortalidad hospitalaria por bacteriemia, se estima entre 16- 40%. En una cohorte de 3413 pacientes con bacteriemia, Leibovici *et al.* pusieron de manifiesto una tasa de mortalidad del 20% vs 34%  $p<0,001$  en los que recibían terapia adecuada frente a inadecuada (37% de los pacientes) y en el análisis de regresión logística tras ajustar por otros factores la terapia inadecuada se asociaba de forma independiente con la mortalidad (3). Resultados similares observaron en una cohorte española de 821 pacientes, en 15 hospitales de Andalucía, dónde se realizó un estudio observacional basado en índice de propensión. En el 24.8% la terapia empírica fue inadecuada. La mortalidad precoz (14 días) y tardía (30 días) fue del 18,5% y 22,6% respectivamente. En el análisis multivariante después de controlar por edad, índice de Charlson, puntuación de Pitt, neutropenia, origen, etiología y presentación como sepsis o shock, la terapia inadecuada empírica se asoció significativamente con la mortalidad tanto a los 14 como a los 30 días y tras el análisis por índice de propensión la asociación fue mayor (OR 1,70 a OR 3,03) (5).

En otras poblaciones, ha habido resultados dispares. Harbarth *et al.* en 904 pacientes con sepsis grave y shock séptico, dónde solo el 52% presentaron bacteriemia, con una tasa de terapia inadecuada del 23%, encontraron que la mortalidad a los 28 días del episodio se asoció de forma independiente con la mortalidad tras ajustar por comorbilidad, gravedad de la infección y origen de la bacteriemia (69). Sin embargo, Fraser *et al.* en un estudio multinacional, basado en índices de propensión evaluaron 920 pacientes con infecciones bacterianas graves, con una tasa de terapia empírica inadecuada del 36% y encontraron que la mortalidad a 30 días era más baja (14,7%) en la cohorte de la terapia inadecuada, resultado que pusieron en relación con la baja tasa de bacteriemia en su serie (<40%) (91).

Paul *et al.* en un metaanálisis de 70 estudios demuestra que la terapia antibiótica empírica inadecuada se asocia con una mortalidad significativamente mayor en pacientes con sepsis, aunque, pone de manifiesto la necesidad de mejorar y estandarizar los métodos para evaluar el riesgo de tal asociación comparativamente (92).

#### **4. 1 La idoneidad del tratamiento antimicrobiano empírico en diferentes poblaciones de pacientes y en relación con diferentes microorganismos:**

El impacto del tratamiento antibiótico empírico en el resultado clínico se ha estudiado sobre todo en pacientes críticos con sepsis grave y shock séptico. Entre tales pacientes retrasos en el inicio del tratamiento antibiótico activo se han relacionado con mayor riesgo de muerte (56,92).

Garnacho-Montero *et al.* en una cohorte de 406 pacientes ingresados en la UCI por sepsis grave/shock séptico durante 4 años, donde el 33% fueron bacteriémicos, hallaron que los predictores de mortalidad hospitalaria fueron valor de la escala SOFA al ingreso y su incremento en los primeros 3 días, la insuficiencia respiratoria en las primeras 24 horas tras el ingreso y la terapia empírica inadecuada, aunque para sepsis no quirúrgicas. Analizaron la mortalidad temprana en las primeras 72 horas, la cual, no fue afectada por la idoneidad de la terapia antibiótica empírica (93). Sin embargo, en otra cohorte española de 166 pacientes con bacteriemia ingresados en UCI durante 4 años, en la que el 23.5% recibió terapia empírica inadecuada, Zaragoza *et al.* no demostraron asociación entre la terapia inadecuada y la mortalidad (94).

En un estudio de 492 pacientes que requirieron ingreso en UCI por bacteriemia con una mortalidad global del 38,4% y una tasa de terapia inicial inadecuada del 29,9% y donde los fallecidos eran de mayor edad, más hipoalbuminémicos y mayor requerimiento de diálisis y vasopresores, con APACHE elevado y mayor probabilidad de aislamientos por *Candida* y

polimicrobiana la terapia inadecuada fue el factor de mayor riesgo para la mortalidad hospitalaria(8)

En dos de los estudios con un mayor número de pacientes críticos recientes, los resultados fueron dispares, Vazquez-Guillamet *et al.* analizaron 1117 pacientes ingresados en UCI, el 90% con bacteriemia y el 10% candidemia, donde el 28,7% recibieron terapia inicial inadecuada, un 30,3% fallecieron durante la hospitalización. El tratamiento inicial inadecuado mostró el mayor OR de mortalidad ajustada y donde también la edad, el APACHE II, el tiempo de hospitalización previo a la bacteriemia y el soporte ventilatorio, fueron variables asociadas de forma independiente con la mortalidad (9). Por el contrario, un estudio multicéntrico, muy reciente de 1190 pacientes críticos con bacteriemias, en 13 UCI de Canadá, con una tasa de mortalidad del 40% y de terapia inadecuada empírica del 22,4% no detectaron asociación independiente entre el tratamiento inadecuado y la mortalidad en el modelo ajustado, si hubo asociación entre mortalidad e idoneidad del tratamiento inicial en pacientes con candidemia, donde la terapia empírica inadecuada triplicó la probabilidad de fallecimiento (95).

En pacientes con infecciones intraabdominales, Tellor *et al.* analizaron 108 pacientes con bacteriemias por infecciones intraabdominales graves durante 6 años, hallaron una tasa de mortalidad global del 27,8%. En una tercera parte la terapia empírica inicial fue inadecuada. El tratamiento empírico inadecuado cuatriplicó la probabilidad de fallecimiento y el deficiente control del foco, multiplicó por 7 la probabilidad de muerte, ambas fueron las únicas variables que se asociaron con la mortalidad de forma independiente en el análisis multivariante (96).

En varios estudios en bacteriemias comunitarias se ha demostrado también asociación de idoneidad del tratamiento antimicrobianos inicial y la mortalidad. Lee *et al.* en una serie de 494 pacientes con bacteriemia que acudieron a urgencias, encontraron menor mortalidad si

el antibiótico inicial era adecuado y demostraron asociación independiente con la mortalidad a 28 días(97). En la misma línea, Chen *et al.* en 937 bacteriemias comunitarias, con un 27,2% de tratamiento inadecuado demuestran una asociación significativa de la terapia inadecuada tras ajustar por la gravedad (6). Hallazgos similares observaron en un estudio español de 2605 bacteriemias comunitarias durante 6 años, con una tasa de mortalidad a los 30 días del 11,4% y terapia inadecuada empírica en el 15,5%, Hernández *et al.* encontraron que el tratamiento empírico inadecuado se asoció independientemente con la mortalidad a 30 días tras ajustar por edad, hospitalización previa, neutropenia, ausencia de fiebre, shock, origen y etiología. (98)

#### **4. 2 Idoneidad de la terapia antimicrobiana empírica en relación con diversos microorganismos**

Los bacilos gramnegativos, particularmente *Enterobacteriaceae*, están en los últimos años, re-emergiendo como los patógenos predominantes en las bacteriemias (26,37).

La selección del tratamiento antibiótico empírico apropiado para la infección por gramnegativos es particularmente difícil por el aumento en la tasa de resistencia a las principales clases de antibióticos (27)

Shorr *et al.* en un análisis retrospectivo de un grupo de 760 pacientes con bacteriemia y sepsis grave o shock séptico por bacilos gramnegativos en el que 1 de cada 3 recibió tratamiento empírico inadecuado, hallaron un exceso de mortalidad y un aumento en la media de estancia atribuible hospitalaria en 2 días en los pacientes que recibieron antibiótico empírico inadecuado frente a los pacientes que recibieron terapia adecuada. En el análisis multivariante, tras ajustar por otros factores de confusión como la comorbilidad y la



gravedad de la bacteriemia, la terapia empírica inapropiada fue un factor independiente de aumento en la estancia hospitalaria (12).

En otro estudio retrospectivo, también en bacteriemia por gramnegativos Caín et al. encontraron un efecto de la terapia antibiótica empírica sólo, entre aquellos pacientes con una moderada y/o alta probabilidad de muerte determinada por un score con alta capacidad discriminatoria de predecir el pronóstico en bacteriemias por gramnegativos, al inicio de la bacteriemia, score validado por Al-Hassan previamente en otra cohorte de pacientes (BSIMRS, basado en puntuación de Pitt, origen de la bacteriemia diferente al urinario o catéter y comorbilidad incluyendo cáncer y cirrosis). En pacientes con score bajo la mortalidad prevista era <10% independiente de que recibieran tratamiento antibiótico empírico no adecuado (99,100). En un estudio observacional prospectivo reciente de 679 bacteriemias por gramnegativos en 10 hospitales de Inglaterra, Fitzpatrick *et al.* por el contrario, con 34% de tratamiento antimicrobiano empírico inapropiado, no evidenciaron asociación entre la terapia inicial inadecuada y la mortalidad precoz ni tardía, los investigadores comentan que sus resultados indican que en el pronóstico son más determinantes la comorbilidad del paciente y la gravedad de la infección. En su estudio se asoció de forma independiente con la mortalidad a 7 días la edad, la comorbilidad, la gravedad y la neutropenia. Adicionalmente a la mortalidad a 30 días la se asociación de forma independiente la adquisición nosocomial y el foco respiratorio (59).

En las bacteriemias por *P. aeruginosa*, uno de los principales microorganismos responsable de infecciones nosocomiales con predilección por huéspedes inmunocomprometidos y con alta tasa de mortalidad, los estudios encuentran que la terapia empírica inadecuada es un factor de riesgo de mortalidad, también evaluando la influencia de las resistencias a múltiples fármacos. Micek *et al.* en una serie retrospectiva de 596 pacientes con bacteriemia, durante 6 años, dónde la cuarta parte recibieron terapia inicial inadecuada con una

mortalidad global del 21%, pusieron de manifiesto que el tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado se asoció, de forma independiente con la mortalidad al ajustar por la insuficiencia respiratoria y presentación como shock séptico (10). Resultados similares encontraron Morata *et al*, en un estudio español prospectivo de 8 años, dónde analizaron 709 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa*, de las cuales 127 cepas fueron multirresistente (MDR) definida la multirresistencia como, especie resistentes al menos a 3 antibióticos antipseudomónicos. La tasa de mortalidad fue del 20% globalmente. Terapia empírica inadecuada recibieron un 27% en bacteriemias por *P. aeruginosa* no MDR vs 62,2% en bacteriemias por *P. aeruginosa* MDR. La mortalidad fue significativamente mayor cuando recibieron terapia inapropiada y fue un factor independiente asociado a mortalidad tras ajustar por edad, shock, cirrosis y origen diferente a urinario, catéter, cutáneo, biliar u osteo-articular en el estudio multivariante (11). Erbay *et al*. evidenciaron resultados similares, hallaron que un retraso en el uso de antibioterapia empírica adecuada en pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*, se asoció de forma independiente con un aumento en la mortalidad a 30 días, en 103 bacteriemias por *A. baumannii* cuando se ajustaba por la edad del paciente, la presentación como shock (HR 2,4  $p=0,004$ ) (14).

Las Enterobacterias productoras de B-lactamasas de espectro ampliado (BLEE-E) están aumentando en todo el mundo como causa de bacteriemia tanto comunitarias, como asociadas al sistema sanitario y nosocomiales(101). Varios estudios sobre bacteriemias por BLEE-E han analizado la adecuación de la terapia antibiótica empírica y su impacto en la mortalidad de éstos pacientes por bacteriemia, con resultados diversos (81). La discordancia entre las series es relevante y está probablemente relacionada, al menos en parte, con el número limitado de casos en la mayoría de los estudios, las diferencias en la población seleccionada, y las diferencias en las definiciones. Peralta *et al*. analizaron una de las mayores series de bacteriemia por enterobacterias BLEE con 387 episodios en un estudio

multicéntrico retrospectivo español. El 48,8% recibió tratamiento empírico adecuado, la mortalidad global fue del 21%. Los aislamientos de enterobacterias BLEE compartían en el 82,9% resistencia a quinolonas y en el 27% a piperacilina/tazobactam. El foco más frecuente fue el urinario (55%) y el biliar (12,7%). Los factores de riesgo para bacteriemia por enterobacterias BLEE fueron: cáncer, ACV/demencia, inmunodepresión e insuficiencia renal crónica. Tras ajustar por otras variables en los pacientes sin sepsis grave o shock séptico no demostraron que la terapia empírica adecuada se asociara con la mortalidad, pero sí, hubo asociación en el grupo de sepsis grave o shock séptico ( $p < 0,003$ ) (101). Tumbarello *et al* encontraron en un estudio retrospectivo con 134 bacteriemias por *E. coli*, que aquellos pacientes que recibieron terapia inadecuada empírica (20,1%) tuvieron estancias hospitalarias más largas (+6 días) y mayor mortalidad a 21 días (40,7% vs 5,6%). Un análisis de las bacteriemias por enterobacterias BLEE que fueron 37 episodios se asociaron significativamente con mayor mortalidad (29,7% vs 6,1%) y hospitalizaciones más largas (+7 días) comparadas con el resto de bacteriemias por *E. Coli* no BLEE. Los factores de riesgo más frecuentes para BLEE fueron: adquisición nosocomial de la bacteriemia, tumores sólidos, historia de tratamiento antimicrobiano previo, hospitalización previa y origen biliar. Los autores concluyeron que la mortalidad asociada a bacteriemias por *E. coli* se incrementa significativamente por la producción de BLEE y por la terapia inadecuada (102).

Kang *et al.* en un estudio en Korea durante 4 años, de las 1917 bacteriemias por bacilos gramnegativos documentadas, analizaron 286 producidas por BGN resistentes (definido por mostrar resistencia a cefotaxima o ceftazidima o especie de *P. aeruginosa* resistente a un antibiótico antipseudomónico o aminoglucósido en monoterapia). El 52% fueron tratados de forma inadecuada inicialmente. La mortalidad global a los 30 días fue del 33,2%. La terapia inadecuada empírica fue un factor independiente asociado con la mortalidad (OR 3,63) tras

ajustar por shock, origen respiratorio, peritoneo o desconocido, bacteriemia por *P. aeruginosa* y APACHE (102).

Lye *et al.* en un estudio de 2 años incluyendo 675 bacteriemias por BGN con 302 aislamientos multirresistentes (MDR) definido como R al menos a 3 familias de antibióticos ( $\beta$ -lactámico/inhibidor de  $\beta$ -lactamasa (amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam, ampicilina/tazobactam), cefalosporinas (ceftazidima y cefepime), fluorquinolonas (ciprofloxacino), aminoglucósidos (amikacina y gentamicina) carbapenems (imipenem/mer) y polimixina, encontraron una mortalidad a 30 días del 22%. En los estudios de regresión logística la multiresistencia no se asoció de forma independiente a una mayor mortalidad a 30 días, pero si fue un factor independiente de aumento en el número de días de hospitalización (+ 6,1 días). Los autores encontraron que en su estudio la resistencia a múltiples fármacos por sí misma, no está asociada significativamente a una mayor mortalidad a 30 días cuando se utilizan antibióticos eficaces definitivos, sin embargo, si hubo asociación con hospitalizaciones más prolongadas, justificando los esfuerzos para su control (16). Otros autores evidenciaron claramente asociación entre la mortalidad y el tratamiento inadecuado empírico, en un artículo muy reciente Gutierrez-Gutierrez *et al.* evaluaron 437 bacteriemias por enterobacterias productoras de carbapenemasas durante un periodo de 9 años en España. El 22% recibieron terapia empírica inadecuada, *Klebsiella pneumoniae* fue el microorganismo más frecuente productor de carbapenemasa y en su estudio pusieron de manifiesto una asociación independiente con mayor mortalidad cuando el tratamiento antibiótico empírico inicial era inapropiado (17).

Raman *et al.* en un metaanálisis revisaron todos los estudios que evaluaron la asociación entre la terapia empírica en infecciones graves por bacilos gramnegativos y evidenciaron que la terapia empírica inapropiada se asociaba con una mayor mortalidad y estancias hospitalarias más prolongadas, lo cual implicaba, un mayor consumo de recursos y coste

sanitario. Los autores pusieron de manifiesto en sus conclusiones la necesidad de avances tecnológicos para el diagnóstico rápido microbiológico, dada la amenaza creciente de patógenos resistentes a múltiples fármacos, para promover el uso correcto de antibióticos (103).

En cuanto a las bacteriemias por *S. aureus*, en las cuales su elevada mortalidad guarda relación con un mayor riesgo para desarrollar endocarditis y fenómenos embolígenos a distancia con bacteriemia persistente y mayor riesgo de fallecimiento comparado con otros microorganismos.

*S. aureus* resistente a meticilina (SAMR) se ha convertido en un problema en todo el mundo y el uso de la vancomicina ha aumentado rápidamente a medida que la prevalencia de infecciones de MRSA han aumentado. Sin embargo, el uso de vancomicina podría conducir a una mayor resistencia de las bacterias grampositivas como enterococos resistentes a la vancomicina. El posible impacto sobre la mortalidad de la terapia empírica inadecuada en bacteriemia de *S. aureus* es muy relevante. Kim *et al.* compararon el resultado de pacientes con bacteriemia por *S. aureus* que recibieron terapia empírica inadecuada con aquellas que recibieron terapia empírica apropiada mediante el uso de un modelo de estratificación de riesgo para ajustar las posibles diferencias entre ambos grupos. Un total de 238 pacientes fueron analizados, el 53% presentó bacteriemia por SAMR. El tiempo de desaparición de la fiebre fue de 3 días y el 16% tenían infecciones metastásicas. Recibieron tratamiento inadecuado el 49% (79% en SAMR y 18% inapropiado en BSI por *S. aureus* sensible a meticilina (SAMS)). La mortalidad global fue del 43%. En el análisis de regresión logística, la gravedad de la enfermedad subyacente mediante McCabe, índice de Charlson, origen desconocido, cáncer o cirrosis se asociaron significativamente con la mortalidad, sin embargo, la terapia empírica inadecuada no se asoció con la mortalidad ( $p=0,42$ ). Los autores concluyen que el estudio indica que un retraso inicial ( $<48$  h) en la prescripción de

antibióticos apropiados resultó en un aumento del riesgo de mortalidad en éstos pacientes pero esta diferencia no fue significativa(104). De la misma manera, unos años más tarde Ammerlaam *et al.* en un estudio multicéntrico en Europa analizaron 334 bacteriemias por *S. aureus*, la tasa de terapia inicial inapropiada fue del 28% y la mortalidad a 30 días fue del 24%. Concluyeron que la terapia antimicrobiana empírica inadecuada para bacteriemia por *S. aureus* era común en Europa Occidental y estaba fuertemente asociada con la infección causada por SAMR, no hallaron asociación de la terapia antibiótica empírica inadecuada con la mortalidad a 30 días. Los autores dan una posible explicación para sus resultados y es que la mayoría de los patógenos grampositivos no son por lo general rápidamente letales, a diferencia de los organismos gramnegativos (4). En estudios previos se había puesto de manifiesto que el tratamiento con antibióticos tenía poco efecto en la reducción de la tasa de mortalidad en los pacientes críticamente enfermos con mortalidad muy temprana, causada por sepsis (93). En la misma línea un estudio prospectivo en Corea con 345 pacientes con bacteriemia por SAMR, los cuales en más de la mitad habían recibido terapia inicial inadecuada, tampoco evidenciaron diferencias en la mortalidad en relación con la idoneidad de la terapia antibiótica empírica (105). Sin embargo, Paul *et al.* en un estudio realizado en Israel durante 15 años, analizando 510 episodios de bacteriemia por SAMR con una mortalidad a 30 días del 43,9%. Los autores encontraron en el modelo ajustado multivariante que el tratamiento inapropiado se asoció independientemente con la mortalidad (OR 2.15(1,34; 3,46)  $p<0,001$ ), otras variables también asociadas a la mortalidad fueron el uso de corticoides, shock, antibioterapia previa, enfermedad valvular y discapacidad. El aislamiento de SAMR en otra localización diferente a los hemocultivos fue, por el contrario, un factor protector (15).

Los estudios más relevantes que analizan la asociación entre la terapia antimicrobiana empírica inapropiada y la mortalidad en pacientes con bacteriemias e infecciones graves se recogen en la **Tabla 2**, a continuación.

**Tabla 2.** Estudios que evalúan la asociación de la terapia antimicrobiana empírica inapropiada con la mortalidad en pacientes con bacteriemias e infecciones graves

|   |                                   | Mortalidad global (%)            | Mortalidad IAAT(%)                              | Mortalidad AAT    | p                 | Factores pronósticos  |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|---|-------------------|-------------------|---|
| <b>Leibovici 1998</b> (3)<br>(Observacional, prospectivo, 1 centro. Israel, 6 años)     | BSI 3413p<br>IAT 37%              | Hospitalaria (25)                | 34  | 20                | 0,0001            | Edad,comorbilidad, adquisición nosocomial, origen, shock, niveles albúmina y creatinina |
| <b>Harbarth 2003</b> (69)<br>(Multicéntrico, prospectivo. Europa)                       | Sepsis grave/Shock<br>904 BSI 468 | 28 días (28)                     | 39<br>1,8 (1,2; 2,6)                            | 24                | 0,001             | Edad, cirrosis, disfunción órganos, severidad infección, foco respiratorio              |
| <b>Retamar 2012</b> (5)<br>(Multicéntrico, prospectiv., España)                         | BSI 821<br>IAT 24,8%              | 14 días (18,5)<br>30 días (22,6) | 24,6<br>29,9                                    | 16,4<br>16,2      | 0,006<br>0,02     | Edad, Charlson, Pitt,neutropenia, origen, etiología y sepsis/shock                      |
| <b>Ibrahim 2000</b> (8)<br>(prospectivo 1 centro. 2 años W ashington)                   | BSI UCI 492<br>IAT 29,9 %         | Hospitalaria (38,4)              | 29,2  | 11,9              | 0,001             | Edad, uso vasopresores, APACHE elevado  |
| <b>Savage 2016</b> (95)<br>(Multicéntrico retrospectivo. Canada)                        | BSI UCI 1190<br>IAT 22,4%         | Hospitalaria (40%)               | OR 1,02<br>IC (1,70; 1,48).                     |                   | 0,934             |   |
| <b>Zaragoza 2003</b> (94)<br>(prospectivo 1 centro 4 años. España)                      | BSI UCI 166                       | Hospitalaria                     | 30,8  | 22,8              | 0,315             | Shok séptico  |
| <b>Marschall 2008</b> (106)<br>(prospectivo 1 centro 6 m USA)                           | BSI BGN 250<br>IAT 31,6%          | Hospitalaria (14%)               | 13,9%   | 14%               | 1,00              | No multivariante de mortalidad  |
| <b>Cain 2015</b> (99)<br>(retrospectivo 2 centros. 2 años USA)                          | BSI BGN 390<br>IAT 8%             | 28 días (16%)                    | (según BSIMRS)<br>score 5-9 y > 10<br>score < 5 | RR 3,5 /HR<br>4,9 | 0,02/0,04<br>0,34 | Edad, BSIMRS, terapia inapropiada   |
| <b>Fitzpatrick 2016</b> (59)<br>(Multicéntrico,observacional 5 mes prospect Inglaterra) | BSI BGN 679<br>IAT 34%            | 7 días (8%)<br>30días (15%)      | 35%<br>34%                                      | 26%<br>33%        | 0,2<br>0,5        | Edad,comorbilidad, gravedad,nosocomial a 30 días  |
| <b>Vazquez-Guillamet 2014</b> (9)<br>(retrospectivo, 5 años, 1 centro Washington)       | BSI UCI 1117<br>IAT 28,7%         | 30 días (30,3)                   | OR 3,4 (2,8;4,1)                                |                   | 0,001             | Edad, APACHE, tiempo hospitalización ventilación mecánica                               |

|  |  |   |   |                         |                 |   |
|--|--|---|---|-------------------------|-----------------|---|
| <b>Hernández 2015</b> (98)<br>(prospectivo, 6 años, 1 centro España)                 | BSI comunitaria<br>2605<br>IAT 15,5%                                     | 30 días<br>(11,4)                       | OR 1.49 (1.03,2.16)                     |                         |                 | Edad, hosp previa, neutropenia, ausencia de fiebre, shock, origen y etiología                                       |
| <b>Chen 2013</b> (6)<br>(prospectivo, 1 centro, 1 año Taiwan)                        | BSI comunitarias<br>937 IAT 27,2%  | 30 días<br>(17)                         | 24.3%                                   | 14,2%                   | 0,0018          | gravedad  |
| <b>Micek 2005</b> (10)<br>(retrospectivo centro, 6 años Washington)                  | BSI <i>P. aeruginosa</i><br>596<br>IAT 24,6%                             | Hospitalaria<br>(21)                    | 30,7%                                   | 17,8%                   | 0,018           | Terapia inadecuada, insuficiencia respiratoria y shock  |
| <b>Morata 2012</b> (11)<br>(Prospectivo 1 centro 8 años España)                      | BSI<br><i>P. aeruginosa</i> 709<br>582 no MDR IAT 62%<br>127 MDR IAT 27% | 30 días<br>(20%)                        | 46%<br>no MDR OR 2.1<br>P. MDR OR 4.09  | 31%                     | 0,009<br>0,0001 | edad, shock, cirrosis, origen distinto de urinario, catéter, cutáneo, biliar óseo terapia inadecuada.               |
| <b>Shorr 2011</b> (12)<br>(retrospectivo 1 centro USA)                               | BSI BGN 760<br>sepsis grave/shock<br>IAT 31,3%                           | Hospitalaria<br>(41,2)<br>Estancia Hosp | 51,7% OR 1.87.<br>11 días               | 36,4<br>8 días          | 0,001<br>0,028  | Multivariante estancia: terapia inadecuada graved comorbilidad  |
| <b>Peralta 2012</b> (101)<br>(multicéntrico, retrospectivo 4 años España)            | BSI BLEE-E 387<br>IAT 51,2%  | Hospilaraia<br>(21 %)                   | 54% fallecen 3 días<br>Seps grave/shock | OR 0,42<br>IC 0,19-0,92 | 0,03            | Sepsis grave/shock  |
| <b>Tumbarello 2010</b> (13)<br>(retrospectivo 1 centro 1 año Italia)                 | BSI <i>E. coli</i> 134<br>IAT 20,1%                                      | 21 días                                 | 40,7% OR<br>3,09(1,9,4,9)               | 5,6%                    | 0,001           |   |
| <b>Erbay 2009</b> (14)<br>3 años   | BSI <i>A. baumannii</i> 103<br>IAT 41,7%                                 | 30 días<br>(54,4%)                      | 65%<br>(OR 2,4 )                        | 39,5%                   | 0,004           | Retraso terapia empírica adecuada, shock edad >65   |
| <b>Kim 2006.</b> (104)<br>(Retrospectivo, 2 ° parte casos-controles 4 años 1 centro) | BSI <i>S. aureus</i> 238<br>IAT 49%                                      | 90 días<br>(33%)                        | 39%<br>OR 1,39<br>IC (0,62;3,15)        | 28%                     | 0,09<br>0,42    | McCabe rápidamente fatal, cáncer, origen primario, neumonia   |
| <b>Yoon 2016</b> (105)<br>(multicéntrico, prospectivo 1 año Corea)                   | BSI <i>S. aureus</i> 345<br>IAT 55,4%                                    | Hospitalaria<br>(33%)                   | 17,3 OR<br>1,13(0,64,2,01)              | 15,6                    |                 | Charlson, sepsis grave/shock, terapia previa glucopéptidos  |
| <b>Mical Paul 2010.</b> (15)<br>(retrospectivo 8 años Israel)                        | BSI SAMR 510<br>IAT 63%  | 30 días<br>(43,9%)                      | 49.1%                                   | 33,3%                   | 0,001           | corticoides , shock antibioticos previo enfermedad valvular, discapacidad y aislamiento SAMR en otro foco protegía. |
| <b>Tellor 2015</b> (96)<br>(retrospectivo, 1 centro 6 años Wanshington)              | BSI Abdominal 108<br>IAT   |   | OR 3,86 (1,28; 11,6)                    |                         | 0,016           | Tto inadecuado y deficiente control foco  |
| <b>Hsieh 2014</b> (107)  | BSI Cirrosis   |   | OR                                      |                         | 0,003           | Retraso en tto emp  |



|  |   |   |                                    |                                   |        |   |
|--|---|---|------------------------------------|-----------------------------------|--------|---|
| (retrospectivo 1 centro<br>4 años Taiwan)  | comunitarias 246  |   | 4,29(1,65;11,16)                   |                                   |        | apropiado, DM<br>creat>1,5mg/dl, Pitt<br>>4, neumonia   |
| <b>Kang 2005</b> (102)<br>(retrospectivo 4 años<br>Corea) 1917 BSI BGN                       | BSI BGN- R 286<br>(R a cefotaxima o<br>ceftazidima o <i>P<br/>aeruginosa</i> R un<br>antipseudomónico)<br>IAT 52% | 30 días<br>(33,2%)  | 38,4%<br>(OR 3,63)                 | 27,4%,                            | 0,030  | shock, tto empírico<br>inadecuado, bact<br>pseudomona, origen<br>respiratorio, peritoneo<br>y primario APACHE . |
| <b>Lye 2012</b> (16)<br>(retrospectivo 2 años.<br>Singapur)                                  | BSI MR 675  | 30 días (22%)   | 26%                                | 19% OR<br>0.67<br>IC(0.46,0.96)   | 0,030  | varón, APACHE ,<br>Charlson , estancia<br>UCI, neumonia   |
| <b>Ammerlaan, Hartarth<br/>2009</b> (4)<br>(multicéntrico 2m<br>reterospectivo Europa)       | BSI <i>S. aureus</i><br>IAT 28%   | 30 días<br>(24%)  | 21,3%<br>OR 0,69<br>IC(0,36; 1,32) | 25%                               | 0,57   | edad Charlson,<br>sepsis severa o choque<br>séptico, estancia UCI   |
| <b>Donald 2005</b> (108)<br>(prospectivo, 3 centros, 4<br>meses, Carolina)                   | BSI 466 IAT<br>Nosocomial 32,1%<br>ACS 25,3%<br>Comunitaria 8,3%  | Hospitalaria<br>(21%)   | 25,5%                              | 20,3%                             | 0,25   |   |
| <b>Gradel 2017</b> (109)<br>(estudio poblacional, 1 año<br>Dinamarca)                        | BSI 6483p<br>IAT<br>Recurrencias  | 30 días<br>31-365 días<br><u>Recurrencias</u><br>11% al año<br>Mortalidad<br>50% vs 35% | 17%<br>31%                         | 15%<br>22% OR 1,35<br>(1,15;1,60) | NS     | ajustada por edad,<br>sexo, Charlson, origen,<br>microorganismo   |
| <b>Gutierrez-Gutierrez<br/>2017</b> (17)<br>(9 años Multicéntrico,<br>retrospectivo. España) | BSI <i>Enterobactias<br/>productoras<br/>carbapenemasas</i> 437<br>IAT  | Mortalidad  | 60,6%                              | 38,5%                             | 0,0001 |   |

*BSI bacteriemia. BGN bacilos gramnegativos. IAAT terapia antibiótica empírica inapropiada. AAT Terapia antimicrobiana empírica adecuada.*

En uno de los pocos estudios poblacionales publicados Gradel *et al*, evaluaron el impacto de la terapia empírica adecuada en la mortalidad y en las recurrencias a lo largo de 1 año tras el episodio de bacteriemia en la población danesa. Definieron recurrencia cuando se aislaba en hemocultivos después de 48 horas del primer aislamiento un segundo patógeno de una especie diferente o si se aislaba un microorganismo de la misma especie después de 30 días

del episodio inicial. No definieron tiempo en cuanto a la idoneidad del tratamiento antibiótico empírico, sólo, que los microorganismos aislados fueran sensibles. De un total de 6483 pacientes con bacteriemias, en un 20% recibieron tratamiento antibiótico empírico inadecuado y en el 58% el tratamiento empírico fue adecuado. La mortalidad a 30 días en aquellos pacientes que recibieron terapia adecuada fue del 15,1% frente al 17,4% en los que recibieron terapia empírica inadecuada. La terapia inadecuada se asoció significativamente con el sexo varón, la adquisición nosocomial, la bacteriemia polimicrobiana y el foco primario. Al año de la bacteriemia la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron terapia antibiótica empírica inadecuada frente a adecuada (30,7% vs 22,3%). En el seguimiento durante 1 año, recurrieron un 11% (la mediana de días hasta la recurrencia fue de 56 días), de ellos, el 50% fallecieron frente al 35% de los que no presentaron recurrencia. Los pacientes que presentaron bacteriemia recurrente fueron de adquisición en la comunidad en el 47%, nosocomial en el 26% y ACS en el 23%. Los microorganismos por orden de frecuencia encontrados fueron los gramnegativos (47%), grampositivos (36%) y polimicrobianas (10%) La proporción de recurrencias durante el año fue mayor para los pacientes que recibieron tratamiento inicial inadecuado 13,6% frente a 9,9% en los que recibieron tratamiento adecuado. Los autores concluyeron que el tratamiento empírico adecuado se asocia a menor incidencia de recurrencias y menor mortalidad a largo plazo, pero no evidenciaron asociación de la terapia empírica inadecuada con la mortalidad a 30 días ajustada por edad, sexo, índice de Charlson, origen y microorganismo (109).

En el metaanálisis más reciente encontrado Marquet *et al* revisaron todos los estudios que han evaluado la asociación del tratamiento empírico inapropiado y la mortalidad en las infecciones severas, incluyendo neumonía, bacteriemia y sepsis grave/shock séptico. En los 27 estudios incluidos, el porcentaje de uso inadecuado varió desde el 14,5% hasta el 78%,

traduciendo la heterogeneidad de las poblaciones y las diferentes metodologías con una definición diferente de tratamiento empírico inadecuado. Sus autores tras la revisión de más de 13.014 pacientes con infecciones graves, hallaron que la terapia empírica adecuada reducía la mortalidad a 30 días (RR 0,71 (0,62; 0,82), reducía así mismo, la mortalidad hospitalaria ((RR 0,67 (0,56; 0,80) y que además, la terapia empírica adecuada afectaba positivamente tanto a la estancia media como a los costes sanitarios (110).

## **7. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO**

Para disminuir las tasas de terapia inadecuada inicial hay que identificar los factores de riesgo asociados con el tratamiento empírico inapropiado; varios estudios analizan los factores relacionados con la idoneidad del tratamiento.

Donald *et al.* describieron en 466 pacientes con bacteriemia, los factores de riesgo asociados al tratamiento empírico inadecuado. De todos los episodios el 28% fueron adquiridos en la comunidad, el 38% ACS y el 33% de adquisición nosocomial. Las bacteriemias nosocomiales dónde el microorganismo más frecuentemente aislado fue *S. aureus* y *Enterococcus R* a ampicilina y/o vancomicina, recibieron tratamiento inadecuado en el 32,1%. Las bacteriemias relacionadas con el sistema sanitario dónde predominaba igualmente, *S. aureus* recibieron tratamiento inadecuado en el 25,3% y en las BSI adquiridas en la comunidad dónde en un 8% fueron tratadas con terapia empírica inadecuada, los microorganismos más frecuentes fueron *E. coli* y *S. pneumoniae*. Las bacteriemias nosocomiales eran 5 veces, más probable el ser manejadas de forma inadecuada cuando las comparaban con las comunitarias (OR 5,1) y las ACS multiplicaban por 3 el riesgo con respecto a las comunitarias. En el modelo de regresión logística para determinar los

predictores independientes de manejo inadecuado, incluyeron edad, comorbilidad, origen de la bacteriemia, etiología incluyendo *S. aureus* y *S. pneumoniae*, neutropenia y foco en el catéter. Encontraron que eran predictores independientes de manejo inadecuado de forma significativa el origen en el catéter, la adquisición nosocomial y asociada a cuidados sanitarios y los microorganismos SAMR y *Enterococcus spp* mientras que con bacteriemias por *E. coli* era más probable la terapia adecuada. En su serie la mortalidad global fue del 21%, sin diferencias en la tasa de mortalidad hospitalaria en pacientes manejados con terapia inicial adecuada frente a inadecuada (20,3 vs 25,5%, respectivamente  $p=0,25$ ) (108). Lee *et al*, también demostraron que el impacto de la terapia empírica inadecuada en la mortalidad fue mayor para las personas mayores de 65 años que en los adultos más jóvenes (60).

Grosman *et al.* en un estudio en Israel durante 2 años, analizaron 681 episodios de bacteriemia, aunque excluyeron bacteriemias polimicrobianas, hongos y bacteriemias nosocomiales, así como los pacientes que no recibieron antibioterapia antimicrobiana empírica. El 20% recibieron terapia inadecuada (31,7% asociada a cuidados sanitarios y 13.5% comunitarias  $p<0,001$ ). El origen más frecuentemente manejado de forma inadecuada fue el desconocido seguido del urinario, mientras que el respiratorio, abdominal, catéter y el resto fue más probable que recibieran terapia adecuada. Las cepas aisladas no se asociaron con la idoneidad de la terapia antimicrobiana inicial. Se asoció de forma significativa a la terapia inapropiada la adquisición relacionada con el sistema sanitario y la hipoalbumenia (albúmina  $\leq 3\text{gr/dl}$ ). En el análisis multivariante del tratamiento inadecuado, los predictores independientes de terapia inadecuada fueron bacteriemia asociadas a cuidados sanitarios e hipoalbuminemia y los predictores de tratamiento apropiado fueron tratamiento combinado y foco de la bacteriemia diferente al desconocido (111).

## JUSTIFICACIÓN

La bacteriemia está aumentando su incidencia en las últimas décadas, conlleva elevada morbi-mortalidad. La mortalidad atribuible a la bacteriemia varía entre 16-40%. A pesar de los avances en los últimos años en la práctica médica no se ha observado una disminución significativa de la mortalidad. El tratamiento antibiótico adecuado es un pilar fundamental en el pronóstico. La mayoría de los estudios que describen la asociación entre la terapia antimicrobiana empírica inicial y mortalidad atribuible a la bacteriemia, se han realizado en poblaciones de pacientes determinados como en unidades de críticos, seleccionados por su enfermedad de base o por microorganismos concretos, con resultados variables.

No hay muchos trabajos que hayan analizado la asociación de la terapia inicial inadecuada con el pronóstico, en estudios prospectivos en bacteriemias en general. En los diferentes estudios la tasa de terapia empírica inadecuada varía ampliamente, en parte atribuido a la heterogeneidad metodológica. Es fundamental la definición de idoneidad de la terapia antimicrobiana, así como la necesidad de ajustar por las variables de confusión, incluyendo la gravedad clínica y la comorbilidad de los pacientes para evaluar la asociación independiente de la terapia empírica en el pronóstico de la bacteriemia.

En una época de aumento de las tasas de resistencia a los antibióticos, tanto en el entorno hospitalario como en la comunidad, la selección del tratamiento antibiótico empírico inicial es un desafío cada vez mayor.

El Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda es especialmente singular para estudiar el impacto de la terapia empírica inicial en el pronóstico de los pacientes con

bacteriemia, debido a que es un hospital de referencia en unidades de Oncología, Hematología y de Trasplante de órgano sólido (TOS) como de células madre hematopoyéticas (TCMH), por lo que existe una alta prevalencia de inmunodepresión en nuestra población. Además, en nuestra institución suelen ingresar una población con un elevado número de pacientes procedentes de residencia de ancianos. En los últimos años ha habido un incremento notable en la incidencia de bacteriemias por enterobacterias productoras de b-lactamasa de espectro ampliado y productoras de carbapenemasas, así como *S. aureus* resistente a oxacilina, tanto de aparición nosocomial como asociados a cuidados sanitarios y comunitarios.

Por tanto, estudiar la asociación entre la terapia antibiótica empírica inicial en pacientes con bacteriemia en una población no seleccionada y la mortalidad precoz y tardía, en nuestra población, atendiendo al lugar de adquisición, las peculiaridades de los enfermos y la etiología en el contexto actual de resistencia a los antibióticos, nos hace presumiblemente pensar que nuestros resultados tendrían una aplicabilidad inmediata en la atención sanitaria de los pacientes con bacteriemia. Considerar los factores relacionados con la idoneidad de la terapia inicial supondría la implementación de programas que optimizaran la prescripción de antimicrobianos para mejorar la atención individual de los pacientes, así como reducir la propagación de resistencias.

# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.**

## **HIPOTESIS**

1. La mortalidad asociada a la bacteriemia se relaciona con la comorbilidad del paciente, el origen de la bacteriemia, el microorganismo responsable y el tratamiento antibiótico empírico.
2. La terapia antibiótica inicial de los episodios de bacteriemia es con frecuencia inadecuada en parte, debido a que pueden estar causados por bacterias resistentes a los antibióticos más comúnmente prescritos.
3. Recibir un tratamiento antibiótico inadecuado inicialmente podría, condicionar un peor pronóstico del paciente.

## **OBJETIVOS**

### **1. Objetivo Principal**

Conocer si el tratamiento antibiótico empírico inadecuado, prescrito en pacientes con bacteriemia antes de conocer el resultado microbiológico del hemocultivo, aumenta la mortalidad precoz y durante el primer mes.

### **2. Objetivos Secundarios**

1. Identificar a los pacientes con mayor riesgo de ser tratados con un antibiótico inicial inadecuado, analizando las variables asociadas a la terapia inapropiada.

2. Conocer si el tratamiento antibiótico inicial inapropiado incrementa la estancia hospitalaria.
3. Analizar las características clínicas de los episodios de bacteriemia en la población de forma global con especial hincapié en el lugar de adquisición y los factores asociados a la mortalidad precoz y tardía.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. MARCO DE ESTUDIO**

El HUPHM es un hospital de tercer nivel dependiente de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Fue fundado en 1964. Tiene una triple función: asistencial, docente e investigadora. Fue pionero en el sistema de formación de médicos internos residentes desde el año 1964 y está adscrito a la Universidad Autónoma de Madrid desde 1969.

El hospital es el de referencia para el área sanitaria Noroeste. Dicha área se caracteriza por presentar una población envejecida, pero que ha presentado un crecimiento demográfico progresivo en los últimos años. El perfil socioeconómico de los habitantes es muy variable de un municipio a otro, pero se caracteriza por un mayor nivel de estudios, mayor número de afiliados a la Seguridad Social y menor tasa de paro que la media de la Comunidad de Madrid.

El hospital está dotado de 613 camas de hospitalización y 52 camas de cuidados intensivos, repartidos en un área médica y otra quirúrgica, así como 20 quirófanos. Atiende a una población de 446.500 habitantes, con un total de 151.809 urgencias, 25.091 ingresos y 16.625 intervenciones quirúrgicas según los datos de 2.013. Se trata de un hospital de referencia en trasplante de órgano sólido (TOS) y TCMH por lo que existe una alta prevalencia de inmunodepresión en dicha población. Además, atiende a un área sanitaria con elevado número de residencias socio-sanitarias.

## **2. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio analítico prospectivo observacional de pacientes con bacteriemia ingresados en el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.

## **3. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se incluyeron todos los pacientes de forma prospectiva con hemocultivos positivos informados diariamente por el S. Microbiología y que se consideraron bacteriemia clínicamente significativa. El estudio se llevó a cabo en el periodo comprendido entre mayo de 2010 y diciembre de 2011.

Se incluyeron tanto los episodios de bacteriemia comunitaria, asociada a cuidados sanitarios como nosocomial. Se consideraron episodios repetidos de bacteriemia en un mismo paciente.

### **3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Ser mayor de 18 años.
2. Presentar un hemocultivo bacteriano positivo
3. Haber presentado clínica compatible con bacteriemia durante la extracción de dicho hemocultivo.

### **3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Ser menor de edad.
2. Fallecimiento en las primeras 12- 24 horas de estancia hospitalaria.

3. Presentar hemocultivos positivos para patógenos que se consideren contaminantes.
4. Aislamientos de especies fúngicas.
5. Pacientes dados de alta desde el S. Urgencias antes de conocer el resultado del hemocultivo.

Todos los pacientes con sospecha de infección sistémica a los cuales se realizaron hemocultivos en el momento del inicio de la fiebre, durante su estancia en el servicio de urgencias antes del ingreso o durante su ingreso hospitalario en diversos servicios (médicos-quirúrgicos, UCI.) con resultados positivos, fueron analizados.

Los clínicos eran informados diariamente de los hemocultivos positivos por parte del Servicio de Microbiología (información preliminar del resultado, lo que ocurre habitualmente en 24-48h tras la extracción de los hemocultivos). Se consideraron todos los episodios de hemocultivos positivos salvo, aquellos en los que un posible contaminante (*Staphylococcus coagulasa negativo*, *difteroides spp*, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus*, *Propionibacterium spp.* y *Micrococcus spp*) se aisló en los hemocultivos de una única venopunción, en aquellos pacientes no portadores de catéter central o prótesis vascular y sin enfermedad susceptible de ser causada o complicada por estos patógenos. Si se aislaban en dos hemocultivos, pero la sensibilidad antibiótica demostraba que eran cepas distintas, se hizo la misma consideración. El resto de los casos fueron analizados minuciosamente para decidir su significación clínica.

Se consideró que la bacteriemia era clínicamente significativa cuando se constató la presencia de datos clínicos sugestivos de infección en el momento del diagnóstico, descartando la posibilidad de contaminación.

El tamaño de la muestra, se consideró como referencia estudios previos de cohortes de bacteriemias que habían evaluado el impacto de la idoneidad del tratamiento empírico inicial en la mortalidad, considerando que entre el 20 y el 40% de los pacientes con bacteriemia reciben terapia inicial inadecuada y que la mortalidad relacionada como consecuencia de un tratamiento inicial incorrecto es aproximadamente un 20%. Se calculó un tamaño muestral necesario de aproximadamente 700 episodios, para conseguir poder estadístico suficiente para encontrar asociación independiente pronóstica, de la terapia antimicrobiana inicial con la mortalidad por bacteriemia.

#### **4. VARIABLES**

De todos los episodios se recogieron datos sociodemográficos, clínicos y microbiológicos en el momento más próximo a la obtención de los hemocultivos.

Obtención de los datos clínicos pertinentes en la historia clínica. En algunos casos fue necesaria una anamnesis y exploración física del paciente para la obtención de datos relevantes que no figuraban en la historia clínica.

##### **4. 1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS**

- Sexo y edad del paciente.
- Fecha de ingreso y alta. Fecha de la extracción del hemocultivo.
- Lugar de adquisición de la bacteriemia.

## **4. 2 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA BACTERIEMIA.**

### **4.2.1. COMORBILIDAD**

- Índice de Charlon
- Índice de McCabe-Jackson
- Diabetes Mellitus (pacientes en tratamiento con insulina o antidiabéticos)
- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia renal crónica (definida por creatinina superior 1,7 mg/dl). Si el paciente era sometido a programa de hemodiálisis.
- Neoplasia sólida o hematológica activa (exceptuando tumores en remisión completa)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Demencia o enfermedad neurológica discapacitante
- Trasplante de órgano sólido (TOS) o trasplante de médula ósea (TCMH) con anterioridad.
- Herida crónica (solución de continuidad cutánea de más de 8 semanas de duración).
- Haber recibido quimioterapia o inmunosupresores en los 30 días previos al episodio de bacteriemia.
- Inmunodepresión: definida como TOS, TCMH, neutropenia (cifras de neutrófilos <1000 células/mm<sup>3</sup>), glucocorticoides (prednisona a dosis mayor de 15mg más de 15 días o equivalente o corticoterapia de larga evolución), tratamiento con inmunosupresores y/o tratamiento con quimioterápicos en el último mes, infección por el VIH con CD4 <350 células/mm<sup>3</sup>.

- Desnutrición moderada si la concentración de albúmina era  $\leq 3,5\text{gr/dl}$  y grave si albúmina  $\leq 2,5\text{gr/dl}$ .

#### 4.2. 2 FACTORES RELACIONADOS CON EL SISTEMA SANITARIO

- Estancia en un centro sociosanitario (residencia u hospital de larga estancia) o ingreso hospitalario en los 90 días previos al episodio de la bacteriemia.
- Portar catéteres venosos (centrales, de larga duración o reservorios tunelizados, periférico)
- Sonda urinaria vesical o uretral permanente o transitoria o nefrostomía.
- Haber sido sometido a cirugía mayor en los últimos 30 días previos al episodio de la bacteriemia.
- Nutrición parenteral
- Ventilación mecánica.
- Procedimientos realizados en los últimos días previos a la bacteriemia, gastroscopia, colonoscopia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), broncoscopia, biopsia prostática.
- Uso previo de antibioterapia durante el mes previo a la bacteriemia. Se recogió el antimicrobiano y los días administrados.

### 4.3 VARIABLES CLÍNICAS

- El origen de la bacteriemia se consideró en función de los datos clínicos, analíticos y pruebas complementarias realizadas, así como aislamientos microbiológicos en otras muestras, en función de la clínica.

- Índice de bacteriemia de Pitt.
- Presencia de signos y síntomas clínicos de bacteriemia (dentro de las primeras 24 horas desde el inicio de la misma), tales como confusión mental, temperatura axilar, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, saturación basal de oxígeno. Cifras de urea, creatinina, albúmina (se consideró que existía desnutrición si su concentración plasmática era  $<3\text{g/dl}$ ), bilirrubina, AST, ALT, gasometría venosa, siendo arterial si era preciso en pacientes con insuficiencia respiratoria, leucocitosis ( $< 12000$  leucocitos/mm<sup>3</sup>), leucopenia ( $<1500$  leucocitos/mm<sup>3</sup>), trombopenia ( $<125000$  mm plaquetas), presencia de coagulopatía definida por INR alargado si  $\geq 1,5$ , urea y función renal (todas las variables son referidas al momento más próximo a la obtención de los hemocultivos).
- Presencia de sepsis, sepsis grave, shock séptico.

#### **4.4 TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LA BACTERIEMIA**

- Si recibió tratamiento antibiótico empírico, si tenía tratamiento antibiótico en curso en el momento de la bacteriemia.
- Antibióticos que recibió como tratamiento empírico, dosis, vía de administración y si se consideraron adecuados.
- Los casos en los que había alguna duda sobre la idoneidad del tratamiento antibiótico se consensuó entre tres investigadores con experiencia en la prescripción antibiótica.
- Si se modificó el tratamiento empírico y tiempo de modificación.
- Tratamiento que recibió como tratamiento dirigido.

- Si se llevó a cabo algún procedimiento para control del foco de la infección en relación con cirugía, drenaje, cateterización urinaria, derivación biliar, retirada de catéter.
- Si desarrolló sepsis grave o shock séptico, si se desarrolló en las primeras horas.
- Si precisó ingreso en UCI, uso de drogas vasoactivas, aparición de distrés respiratorio y ventilación mecánica.
- Si hubo fallecimiento del paciente durante el proceso, si se produjo en las primeras 48 horas, a los 7 días o durante el primer mes después de la bacteriemia, y si fue atribuible a la bacteriemia.
- Se recogieron los días de estancia hospitalaria.

#### **4.5 VARIABLES MICROBIOLÓGICAS**

- Fecha de extracción de los hemocultivos
- Número e identificación de los microorganismos aislados en el hemocultivo
- Interpretación de la CMI: sensible, sensibilidad intermedia o resistente. Clasificación de la cepa como multirresistente.
- Una vez conocido el antibiograma se recogió la sensibilidad considerando para:
  - *Staphylococcus spp.*: resistencia (R) a oxacilina;
  - *Streptococcus spp.*: sensibilidad intermedia a penicilina y la R a penicilina y eritromicina;
  - *Enterococcus spp.*: R a ampicilina y a vancomicina;
  - Enterobacterias: R a amoxicilina/clavulánico, cefotaxima/ceftriaxona, ceftazidima, ciprofloxacino y/o gentamicina, señalando si había confirmación de producción de BLEE o de carbapenemasas;



- P. aeruginosa: R a ceftazidima, imipenem/meropenem, ciprofloxacino y amikacina.

#### 4.6 VARIABLES DE RESULTADO

- Mortalidad a los 7 días: mortalidad ocurrida durante los 7 días siguientes al día de la realización de los hemocultivos
- Mortalidad a los 30 días: mortalidad ocurrida durante los 30 días siguientes al día de la realización del hemocultivo.
- Se siguieron todos los pacientes incluidos durante la hospitalización, hasta su defunción o alta y durante el mes siguiente a la bacteriemia contactando por teléfono si no se disponía de datos de seguimiento del enfermo.

### 5. DEFINICIONES

- **Bacteriemia:** presencia de un hemocultivo positivo.
- **Índice de Charlson (58):** sistema de puntuación que permite predecir la mortalidad a un año en base a la comorbilidad que presenta un paciente. En la Tabla 1 se resumen las patologías que se evalúan, cuyo valor numérico está relacionado con el riesgo relativo de muerte en el primer año. Según la puntuación final se clasifica como ausencia de comorbilidad (0 puntos), comorbilidad baja (1-2 puntos) o comorbilidad alta (3 o más puntos). (**Tabla1**)

**Tabla 1.** Índice de comorbilidad de Charlson .

| Patología                          | Puntuación |
|------------------------------------|------------|
| Infarto agudo de miocardio         | 1          |
| Insuficiencia cardiaca             | 1          |
| Enfermedad vascular periférica     | 1          |
| Enfermedad cerebro-vascular        | 1          |
| Demencia                           | 1          |
| Enfermedad pulmonar crónica        | 1          |
| Enfermedad del tejido conectivo    | 1          |
| Enfermedad péptica                 | 1          |
| DM                                 | 1          |
| Hepatopatía leve                   | 1          |
| Hemiplejia                         | 2          |
| Insuficiencia renal moderada-grave | 2          |
| DM con lesión de órgano diana      | 2          |
| Neoplasia                          | 2          |
| Leucemia                           | 2          |
| Linfoma                            | 2          |
| Hepatopatía moderada-grave         | 3          |
| Neoplasia sólida con metástasis    | 6          |
| SIDA                               | 6          |

*Cada categoría tiene asignada una puntuación. La suma total permite conocer el grado de comorbilidad que presenta un paciente, dividido en 3 categorías: ausencia de comorbilidad (0 puntos), comorbilidad baja (1-2 puntos) o comorbilidad alta ( $\geq 3$ ). DM: diabetes mellitus.*

**clasificación de McCabe y Jackson (64):** sistema de clasificación que permite dividir a los pacientes en 3 grupos según del pronóstico de la enfermedad de base (Tabla 2).

**Tabla 2.** Categorías de la clasificación de McCabe-Jackson.

|             |   |
|-------------|---|
| Categoría 1 | <b>Enfermedad rápidamente fatal.</b><br>Expectativa de vida inferior a 2 meses                          |
| Categoría 2 | <b>Enfermedad últimamente fatal.</b><br>Alta probabilidad de muerte en los próximos 5 años              |
| Categoría 3 | <b>Enfermedad no fatal.</b><br>Ausencia de patología de base o supervivencia esperable superior 5 años. |

- **Índice de bacteriemia de Pitt.** (67): sistema de puntuación para medir la gravedad del episodio de bacteriemia en función de la temperatura, la tensión arterial, la necesidad de intubación, el estado mental y la presencia de parada cardiorrespiratoria (Tabla 3). Se eligió frente al APACHE II por ser más fácil de calcular y tener mayor sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad .

**Tabla 3.** Índice de bacteriemia de Pitt.

| Parámetro                         | Puntuación |
|-----------------------------------|------------|
| Temperatura                       | 2          |
| · <35°C                           | 1          |
| · 35–36°C                         | 0          |
| · 36–39°C                         | 1          |
| · 39–39,9°C                       | 2          |
| · >40°C                           |            |
| Tensión arterial (TA)             | 2          |
| · TA sistólica <90mmHg            | 2          |
| · Descenso TA sistólica >30mmHg   | 2          |
| · Descenso TA diastólica >20mmHg  | 2          |
| · Necesidad de soporte vasoactivo |            |
| Estado mental                     | 0          |
| · Alerta                          | 1          |
| · Desorientación                  | 2          |
| · Estupor                         | 4          |
| · Coma                            |            |
| Ventilación mecánica              | 2          |
| Parada cardíaca respiratoria      | 4          |

- Cada categoría tiene asignada una puntuación. La suma total permite conocer la gravedad del episodio de bacteriemia: no grave (0-1 puntos), grave (2-4 puntos) o muy grave ( $\geq 5$ ).

- **Sepsis:** infección documentada o sospechada + criterios de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)
- **Sepsis grave medido por escala SOFA (Tabla 4, 5)** Conferencia de Consenso de la Sociedad Americana de Cuidados Intensivos (ACCP/SCCM 2006)

*Sepsis grave (Tabla 4):*

#### Sepsis grave: sepsis asociada a

##### Hipotensión arterial

- TA sistólica <90mmHg o TA media < 70 mmHg
- Descenso de la TA sistólica >40 mmHg

##### Disfunción orgánica

- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250 sin neumonía o PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <200 con neuonía
- Diuresis < 0.5 mL/Kg/h durante al menos 2h pese a sueroterapia
- Creatinina > 2mg/dl/dL
- Bilirrubina total > 2 mg/dl
- Plaquetas < 10x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>
- INR >1.5

##### Hipoperfusión

- Hiperlactacidemia (> 1 mmol/L)
- Oliguria (volumen urinario < 0.5 mL/Kg/h)
- Disminución del nivel de conciencia
- Estupor
- Coma

- PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno en sangre arterial. FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno. INR: international normalized ratio.

- **Tabla 5** Escala de evaluación de la disfunción orgánica secuencial en la sepsis (SOFA)

|   | 0           | 1           | 2                         | 3   | 4  |
|---|-------------|-------------|---------------------------|---|--|
| Respiratorio<br>PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg | >400        | >400        | <300                      | <200 soporte respiratorio                                 | < 100 soporte respirtorio                              |
| Plaquetas x10 <sup>3</sup> /mc/L                          | > _ 150     | <150        | <100                      | <50   | <20  |
| Hepático<br>Blirrubina,mg/dl                              | <1.2        | 1.2-1.9     | 2.0- 5.9                  | 6.0- 11.9   | >12  |
| Cardiovascular  | PAM >70mmHg | PAM >70mmHg | Dopamina < 5 o dobutamina | Dopamina 5.1-15 o epinefrina <0.1 o norepinefrina > _ 0.1 | Dopamina > 15 o epinefrina >0.1 o norerpinefrina > 0.1 |
| Sistema nerviso central Glasgow s                         | 15          | 13- 14      | 10- 12                    | 6- 9  | < 6  |
| Renal creatinina mg/dl<br>Diuresis mL/d                   | >1.2        | 1.2- 1.9    | 2.0- 3.4                  | 3.5- 4.9<br>< 500   | > 5<br>< 200   |

*FiO<sub>2</sub>:2 fracción inspirada de oxígeno. PAM: presión arterial media. Catecolaminas dosis*

*(mcg/Kg/min hora). Escala Glasgow 3- 15 (rangos mayores indican mejor funcionalidad neurológica)*

*Adaptado de Vincent et al*

- **Shock séptico:** hipotensión mantenida pese a la reposición adecuada de volumen (al menos 30 mL/kg de cristaloides en las primeras 3 horas (56)
- **Bacteriemia de origen nosocomial:** siguiendo la definición clásica del CDC(43): aquella que se produce pasadas las primeras 48 horas de su estancia en el hospital o con antecedente de hospitalización reciente. Consideramos también bacteriemias nosocomiales a aquellas bacteriemias secundarias, a la realización de procedimientos invasivos ambulatorios (biopsia prostática.) en las últimas 48- 72 horas previas al episodio.
- **Bacteriemia asociada a cuidados sanitarios (ACS):** (41): aquella que se produce en las primeras 48 horas de su estancia en el hospital con antecedentes de:
  - Recibir terapia intravenosa en hospital de día, seguir programa de diálisis, precisar cura de herida o cura especializada por enfermería en domicilio o centro sanitario en los 30 días previos a la infección.
  - Haber estado hospitalizado más de 48 horas en un hospital de agudos en los 90 días previos a la infección.
  - Residir en residencia de ancianos o centro hospitalario de larga estancia
- **Bacteriemia de origen comunitario:** aquella que se produce en las primeras 48 horas de su estancia en el hospital y que no cumple criterios de bacteriemia asociada a cuidados sanitarios (ACS) ni nosocomial.

- **Falsa bacteriemia:** aislamiento en hemocultivo de uno o más microorganismos que no están causando bacteriemia verdadera. Se debe a una contaminación al tomar la muestra o al procesarla.
- **Bacteriemia verdadera:** presencia de microorganismos en la sangre del paciente.
  - Aislamiento de microorganismo que no es causa habitual de contaminación en la sangre (ejemplo. *S. aureus*, *P. aeruginosa*) asociado a cuadro clínico compatible de bacteriemia.
  - Aislamiento de un microorganismo que puede ser contaminante (*Staphylococcus coagulasa negativo (SCN)*, *Corynebacterium spp*, *Bacillus spp*, *Propionibacterium acnés*) al menos en 2 tandas obtenidas de punciones diferentes, comprobando que la especie sea idéntica y existe cuadro clínico de infección.
- **Bacteriemia transitoria:** es la que se limita espontáneamente en 8-12 horas.
- **Bacteriemia persistente:** es la que se mantiene a pesar de un tratamiento apropiado, que para la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SAMR) se ha establecido en  $\geq 7$  días y para *S. aureus* sensible a meticilina (SAMS) en  $\geq 2$  días (46).
- **Bacteriemia de brecha:** es la que ocurre durante el tratamiento antibiótico antimicrobiano apropiado y cuando los hemocultivos previos ya eran negativos.
- **Bacteriemia primaria o desconocida:** aquella cuya fuente de origen no es demostrable.
- **Bacteriemia secundaria:** aquella que se produce en el contexto de foco evidente en otra localización.

- **Bacteriemia recurrente:** nuevo aislamiento de un patógeno diferente o que aparece después de una semana del primer hemocultivo, en este escenario se considerará que es una nueva bacteriemia.
- **Tratamiento antibiótico empírico:** aquel que se administra en el periodo comprendido entre la sospecha clínica de la bacteriemia y la obtención de los resultados del hemocultivo.
- **Tratamiento dirigido:** aquel que se administra tras conocer el aislamiento microbiológico en la sangre y el patrón de sensibilidad del microorganismo aislado.
- **Tratamiento antibiótico empírico inadecuado (IAAT):** si el paciente ha sido tratado con un antibiótico al que el patógeno es resistente (según punto de corte determinado por el laboratorio de microbiología) durante al menos 24 horas después de la obtención del hemocultivo. Además, se considerará inadecuado si la dosis o periodicidad de la administración del antibiótico o la vía es incorrecta o si el paciente no ha recibido ninguna clase de antibióticos. En caso de bacteriemias polimicrobiana se considerará que el tratamiento era correcto si todas las bacterias aisladas son sensibles al tratamiento prescrito. Para bacteriemias por *P. aeruginosa* en tratamiento antimicrobiano empírico con aminoglucósidos en monoterapia se consideran tratamiento inadecuado.
- **Tratamiento antimicrobiano empírico apropiado (AAT):** aquel que incluye al menos un fármaco que ha demostrado actividad in vitro siendo sensible o presentaba sensibilidad intermedia in vitro (en función de los puntos de corte y recomendaciones de interpretación del Clinical Laboratory Standards Institute de 2006) frente al patógeno o patógenos aislados, y se ha administrado a dosis, vía y periodo de tiempo no inferior al recomendado en función del síndrome infeccioso concreto.
- **Resistencias antimicrobianas:** capacidad de adaptación de las bacterias, desarrollando resistencia a los antibióticos. Existe una resistencia natural, si carecen de diana para un antibiótico (ej. La falta de pared en el *Mycoplasma* en relación con los betalactámicos) o adquirida, debida a una modificación de

la carga genética de la bacteria pudiendo aparecer por mutación cromosómica o por transferencia genética.

- **Bacterias multirresistentes (MDR):** no sensible a tres familias de antimicrobianos (penicilinas + inhibidor de betalactamasas, cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos, fluorquinolonas o polimixinas)
- **Muerte atribuible a la bacteriemia:** fallecimiento del paciente con persistencia de la sintomatología que comenzó con la bacteriemia o secundaria al desarrollo de complicaciones directamente relacionadas con la misma.

## 6. MICROBIOLOGÍA

La decisión de realizar hemocultivos a un paciente es tomada por el clínico responsable del caso. Los hemocultivos se obtuvieron cuando el paciente presentó un pico febril o en la primera manifestación observada o constatada de bacteriemia. Se tomaron 2 hemocultivos por paciente, y de cada extracción se inocularon 16-20mL de sangre en 2 frascos: un frasco aerobio (BD Bactec plus aerobic/F culture vials) y un frasco anaerobio (BD Bactec Lytic/10 Anaerobic/F cultura vials). El procesamiento de la muestra se llevó a cabo en el Sistema automatizado BACTEC® (Becton Dickinson) con un periodo de incubación de 5 días. El manejo de las muestras positivas se realizó siguiendo el Procedimiento para Hemocultivos de la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica). El estudio de identificación y sensibilidad del microorganismo se realizó mediante el método de microdilución en caldo, utilizando los sistemas automatizados MicroScan® (Beckman Coulter) y/o Wider® (Soria Melguizo). Para la interpretación de los puntos de corte en los antibióticos, que asignaban las diferentes categorías clínicas (sensible, intermedio y resistente), se utilizaron las normas del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) del año en curso.



## 7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas mediante frecuencias absolutas y relativas; y en las variables numéricas, mediante la mediana, percentiles 25 y 75, valores mínimo y máximo. El análisis univariante se llevó a cabo con la prueba U Mann-Whitney para contrastar variables numéricas y prueba de Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher para contraste de hipótesis de variables categóricas, según proceda.

Dentro del estudio de la mortalidad a 7 y 30 días, se han empleado dos abordajes multivariantes según el objetivo del modelo. Por un lado, se han desarrollado dos modelos estimativos, cuyo objetivo era evaluar la asociación entre la inadecuación del tratamiento empírico y la mortalidad a 7 y 30 días, respectivamente; y dos modelos predictivos, para conocer qué variables se asocian a la mortalidad a 7 y 30 días en la muestra de estudio.

En los dos modelos con objetivo estimativo, se han empleado modelos de ecuaciones de estimación generalizadas (GEE), que tienen en cuenta que cada paciente ha podido tener varios episodios de bacteriemia, y ajustar por esa correlación. Se utilizó la función “logit” como función de enlace. Las variables dependientes fueron mortalidad a 7 y 30 días, respectivamente. Se han introducido como posibles variables de confusión aquellas variables que en el análisis univariante estuvieran asociadas a la mortalidad, a la inadecuación del tratamiento y no se encontraran en la cadena causal entre ambas. De forma secuencial, se han ido eliminando aquellas variables que no modificaran el coeficiente de la variable “tratamiento empírico inadecuado” en más de un 10% al quitarse del modelo. Este es el criterio estándar para definir variable de confusión. Además, se han desarrollado dos modelos predictivos para estimar las variables asociadas a la

mortalidad a 7 y 30 días, respectivamente. De nuevo, se han empleado modelos de ecuaciones de estimación generalizadas (GEE), para poder utilizar los datos de los diferentes episodios de los pacientes sin violar la asunción de independencia de las observaciones. Igualmente, se ha utilizado la función “logit” como función de enlace y las variables dependientes fueron mortalidad a 7 y 30 días, respectivamente. Las variables independientes son aquellas que resultaron significativas en el análisis univariante. Para no saturar el modelo y obtener estimadores inestables, el criterio seguido a la hora de introducir variables independientes en el modelo máximo, ha sido la regla empírica 1:10, es decir, una variable introducida en el modelo por cada 10 eventos. Se ha llevado a cabo una estrategia de modelización hacia atrás no automática, en la que se han ido eliminando del modelo de forma sucesiva aquellas variables con un nivel de significación en el test de Wald  $>0.05$ .

El nivel de significación se ha fijado en 0,05 para todos los Contrastes. El paquete estadístico utilizado es Stata/IC v.14.2. (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP.)

## **8. ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio no supuso riesgos para la integridad física de los pacientes que participaron en él. Los investigadores involucrados en el estudio, preservaron en todo momento la confidencialidad de los datos mediante el tratamiento agregado de los mismos y la codificación de los nombres de los pacientes. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

# RESULTADOS

## 1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

### 1. 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

En el periodo del estudio se obtuvieron un total de 684 episodios de bacteriemias significativos correspondientes a 601 pacientes. Completaron el estudio 599 pacientes, hubo 2 pérdidas en el seguimiento por traslado a otra Comunidad. Un total de 63 pacientes (10,5%) presentaron episodios recurrentes de bacteriemia durante el periodo de estudio, 50 presentaron 2 episodios, 11 pacientes 3 episodios, 1 paciente presentó 4 episodios y hubo otro paciente que presentó hasta 5 episodios de bacteriemia durante el estudio.

La edad media expresada en mediana fue de 71 años (57; 81 años), el 59,4% de ellos fueron varones. (Tabla 1)

Los pacientes de mayor edad fueron los que procedían de la comunidad, pero relacionados con el sistema sanitario con una edad > 80 años en más del 40%, en la adquisición nosocomial el 40% de los pacientes estaban en el grupo etario comprendido entre 62 y 80 años, mientras que los pacientes de la comunidad la edad fue < 62 años en cerca del 40% eran menores de 62 años.

Dentro de los episodios nosocomiales, las bacteriemias en pacientes de mayor edad (> 80 años) procedían de salas médicas en el 65%, de salas quirúrgicas en el 23% y el 12% de UCI.

**Tabla 1.** Datos demográficos de los pacientes con bacteriemia.

| Variable     | N 601       | (%)  |
|--------------|-------------|------|
| Sexo         |             |      |
| Varón        | 357         | 59,4 |
| Mujer        | 244         | 40,6 |
| Edad (años)* | 71 (57; 81) |      |

\*Expresado en mediana y rango intercuartil

## 1. 2. DISTRIBUCIÓN DE FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON BACTERIEMIA

En cuanto al lugar de adquisición, las bacteriemias nosocomiales 271 episodios (39,6%) fueron las más frecuentes, 227 episodios (33%) se asociaron al sistema sanitario (ACS) y 185 (27%) fueron adquiridas en la comunidad. Destaca por su frecuencia en las bacteriemias nosocomiales la adquisición en unidades de hospitalización médica en el 57%, en unidades quirúrgicas el 31% y en UCI el 14,4%. En las bacteriemias ACS, hasta en el 80% de los episodios se encontró un antecedente de hospitalización en los 90 días previos, el 56% residían en una residencia de ancianos, el 21,5 % acudían periódicamente a hospital de día para recibir tratamiento parenteral, el 11,4% eran sometidos a diálisis y en el 6% de los episodios de bacteriemia había antecedente de curas en el último mes en la unidad de heridas crónicas del hospital. En nuestro hospital no está desarrollada la hospitalización a domicilio.

Presentaban comorbilidad más de 80% de los pacientes, el 22% eran diabéticos, el 23% presentaban deterioro cognitivo y/o enfermedad cerebro-vascular que les confería algún tipo de incapacidad funcional, el 22% presentaban una neoplasia sólida en el momento de la bacteriemia y el 8% hematológica. La insuficiencia cardíaca estaba presente en menos del 20%. El 17% tenían insuficiencia renal crónica siendo necesario tratamiento sustitutivo en programa de diálisis en el 5% de los casos. Los pacientes cirróticos suponían algo menos del

6% de nuestra población. Un 21% de los pacientes eran inmunodeprimidos, debido a la prescripción de quimioterápicos (10%) en el último mes o inmunosupresores en el último mes (11%), corticoides (10%) y el 6% presentaba neutropenia. Un 9% de los pacientes habían recibido un trasplante, el 5% de órgano sólido y en el 4% trasplante hematológico. Cabe destacar que el 60% de los pacientes estaban desnutridos con valores de albúmina  $\leq$  3,5 gr/dl y 107 pacientes (16%) presentaban hipoalbuminemia marcada con valores  $\leq$  2,5gr/dl (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Factores de riesgo subyacentes asociados a bacteriemia

| Factor de riesgo            | n =684 | (%)  |
|-----------------------------|--------|------|
| Co-morbilidad               | 585    | 85.5 |
| Diabetes Mellitus           | 148    | 21.7 |
| Insuficiencia cardiaca      | 118    | 17.2 |
| Insuficiencia renal crónica | 118    | 17.2 |
| Diálisis                    | 34     | 4.9  |
| Cirrosis                    | 38     | 5.7  |
| Neoplasia                   | 212    | 30.9 |
| Neoplasia sólida            | 156    | 22.8 |
| Neoplasia hematológica      | 58     | 8.5  |
| Trasplante solido           | 38     | 5.5  |
| Trasplante hematológico     | 26     | 3.8  |
| Demencia/ACV                | 156    | 22.8 |
| Inmunodepresión             | 149    | 21.8 |
| Neutropenia                 | 42     | 6.1  |
| Corticoides                 | 68     | 9.9  |
| Quimioterapia último mes    | 69     | 10.1 |
| Inmunosupresores último mes | 77     | 11.2 |
| SIDA                        | 8      | 1.2  |
| Albúmina <3.5               | 426    | 63.2 |
| Albúmina> 2.5               | 107    | 16.1 |

En cuanto a los factores relacionados de algún modo con el sistema sanitario o procedimientos realizados en el mes previo a la bacteriemia, del total de los pacientes estudiados el 31% había ingresado en un hospital en los 90 días previos, el 23% había recibido antibioterapia en la semana previa. En el momento de la bacteriemia el 26% portaban catéter central y el 20% catéter urinario. El 14.5% había sido sometido a un procedimiento invasivo en los días previos (colangioretropancreatoendoscopia (CPRE), colonoscopia, biopsia prostática) y el 12% había sido sometido a cirugía en los últimos 30 días.

El 9% presentaba nutrición parenteral previa a la bacteriemia y menos del 5% soporte ventilatorio. Estos factores de riesgo están resumidos en la **tabla 3**.

**Tabla 3.** Factores de riesgo relacionados con el sistema sanitario asociados a bacteriemia

| Factor de riesgo         | n =684 | (%)  |
|--------------------------|--------|------|
| Cateter central          | 179    | 26.2 |
| Ingreso últimos 3 meses  | 216    | 31.5 |
| Cirugia en el último mes | 83     | 12.1 |
| Nutricción parenteral    | 58     | 8.5  |
| Ventilación mecánica     | 23     | 3.3  |
| Procedimiento previo     | 99     | 14.5 |
| Sonda vesical            | 134    | 19.6 |
| Antibioterapia previa    | 156    | 22.8 |

En nuestra serie observamos como los pacientes con bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios eran de mayor edad (mediana 77 (65; 84) años) comparados con las bacteriemias nosocomiales (68 (56;79) años) y comunitarias (66,5 (52; 80 años). No había diferencia significativa en cuanto a sexos. Presentaban así mismo, las bacteriemias ACS mayor comorbilidad destacando la insuficiencia renal crónica, diálisis, neoplasias, catéteres, quimioterapia en el último mes y desnutrición comparadas con las bacteriemias

comunitarias. De forma significativa con respecto a las nosocomiales provenían de residencia de ancianos, presentaban deterioro cognitivo o limitación funcional y habían sido ingresados en los 3 meses previos. (**Tabla 4**)

**Tabla 4** Comorbilidad de la población en función del lugar de adquisición

|                                | COMUNITARIA<br>(n=185) | NOSOCOMIAL<br>(n=271) | ACS<br>(n=227) |
|--------------------------------|------------------------|-----------------------|----------------|
| Comorbilidad                   | 119(64,6)              | 244(90,3)             | 219(96,4)      |
| ICC                            | 25(13)                 | 58(21,5)              | 35(15,4)       |
| Diabetes Mellitus              | 46(25)                 | 50(18,5)              | 52(23)         |
| Insuficiencia renal crónica    | 16(8,7)                | 43(15,9)              | 39(17)         |
| Diálisis                       | 0                      | 13(4,8))              | 21(9,2)        |
| Cirrosis                       | 7(3,8)                 | 21(7,8)               | 11(4,8)        |
| Neoplasias                     | 24(13)                 | 107(39,6)             | 79(34,8)       |
| EPOC                           | 23(12,5)               | 31(11,5)              | 29(12,8)       |
| Albúmina <3,5gr/dl             | 90(48,9)               | 179(66,5)             | 155(71)        |
| Trasplante                     | 11(6)                  | 36(13)                | 15(6,6)        |
| Corticoides                    | 13(7)                  | 33(12)                | 22(10)         |
| Inmunosupresores 1 mes         | 14(7,6)                | 40(14,8)              | 23(10)         |
| Quimioterapia 1mes             | 3(1,6)                 | 29(11)                | 37(16,3)       |
| ACV/deterioro cognitivo        | 24(13)                 | 44(16,3)              | 87(38,3)       |
| Residencia                     | 0                      | 26(10)                | 102(45)        |
| Cirugía 1 mes                  | 1(0,5)                 | 72(27)                | 9(4)           |
| Ingreso 3 meses                | 0                      | 95(35)                | 120(52,8)      |
| Catéter central                | 3(1,6)                 | 121(44,8)             | 53(23,3)       |
| Sonda vesical                  | 8(4,3)                 | 89(32,9)              | 36(15,8)       |
| Antibioterapia previa          | 13(7,1)                | 108(40)               | 33(14,5)       |
| Procedimiento previo           | 0                      | 77(28,5)              | 21(9,2)        |
| Terapia empírica<br>inadecuada | 25(13,5)               | 95(35,2)              | 52(22,9)       |

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

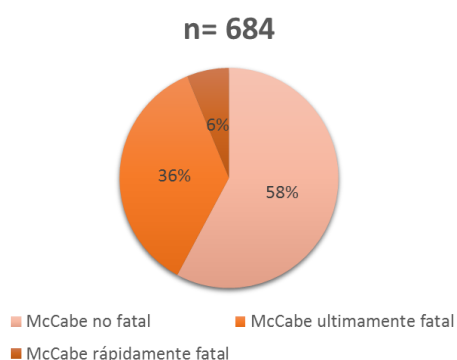
ACV: accidente cerebro vascular

### 1. 3 ÍNDICES PRONÓSTICOS Y COMORBILIDAD.

El índice de Charlson abarcó un rango de 0 a 9 puntos con una mediana de 2 (1; 4). En función de la carga de comorbilidad en base a dicha puntuación, encontramos que el 50% presentaba un índice de Charlson  $\geq 2$ . Las bacteriemias ACS presentaron una comorbilidad similar a las nosocomiales (índice de Charlson 2 (2; 4) vs 2 (1; 4) repectivamente, mientras que las bacteriemias comunitarias presentaban menor comorbilidad (índice de Charlson 1 (0; 2))

Con respecto a la clasificación de McCabe-Jackson, 43 pacientes (6.3%) tenían una enfermedad rápidamente fatal con expectativa de vida inferior a 2 meses, 248 (36,2%) enfermedad de base últimamente fatal con alta probabilidad de muerte entre 2 meses y 5 años y 399 (58.3%) tenían una supervivencia esperable superior a 5 años (**Figura 1**)

**Figura 1:** Clasificación de McCabe-Jackson en la población general

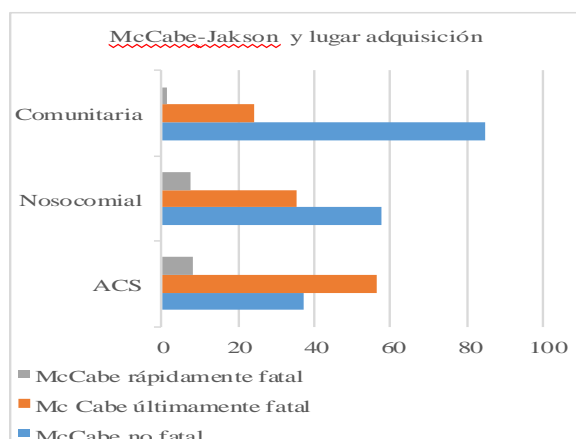


La clasificación de McCabe-Jackson con respecto al lugar de adquisición queda representada en la figura 2. La categoría 2 de McCabe-Jackson con alta probabilidad de muerte en los siguientes 5 años fue más frecuente en las bacteriemias ACS con un 56% vs 35% y 24% en bacteriemias nosocomiales y comunitarias respectivamente, mientras que la categoría 1 que incluye pacientes con una expectativa de vida inferior a 2 meses fue



significativamente mayor en bacteriemias ACS y nosocomiales con respecto a las comunitarias. (8,3% vs 7,7 vs 1,6% respectivamente)

**Figura 2** Clasificación de McCabe-Jackson en función del lugar de adquisición de la población



## **2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIA**

### **2. 1. ORIGEN DE LAS BACTERIEMIAS**

Si clasificamos las bacteriemias teniendo en cuenta su origen, obtenemos 174 foco urinario (25.4%), 146 foco abdominal (21.8%), 88 asociadas a catéter (12.86%), 66 foco respiratorio (9.6%), 16 endocarditis (2.3%), 10 foco osteoarticular (1.5%) y 28 foco piel y partes blandas (4.1%). El foco fue desconocido en 125 episodios de bacteriemia (18.3%). (**Tabla 5**)

**Tabla 5.** Foco de origen de los episodios de bacteriemia

| Fuente de la bacteriemia | n = 684 | (%)  |
|--------------------------|---------|------|
| Respiratorio             | 66      | 9.6  |
| Catéter                  | 88      | 12.8 |
| Abdominal                | 146     | 21.3 |
| Urinario                 | 174     | 25.4 |
| Desconocido              | 125     | 18.3 |
| Endocarditis             | 16      | 2.3  |
| Osteoarticular           | 10      | 1.5  |
| Piel y partes blandas    | 28      | 4.1  |
| Otros                    | 30      | 4.4  |

En las bacteriemias comunitarias los 3 focos de origen más prevalentes fueron urinario (36,9%), abdominal (28%) y respiratorio (12%). En las bacteriemias nosocomiales el foco más frecuente fue el desconocido (27%), catéter (23%) y abdominal (22,5%), mientras que en las bacteriemias ACS los focos de origen más prevalentes fueron el urinario (31,7%), desconocido (17,1%), abdominal (14,5%) respiratorio y catéter (11%) (**Tabla 6**)

**Tabla 6.** Foco de origen en función del lugar de adquisición de los episodios de bacteriemia

|                | ACS  | Nosocomial | Comunitaria |
|----------------|------|------------|-------------|
| Urinario       | 31,7 | 12,2       | 36,9        |
| Abdominal      | 14,5 | 22,5       | 28,2        |
| Desconocido    | 17,1 | 26,7       | 7           |
| Catéter        | 11   | 23         | 0,5         |
| Respiratorio   | 10,6 | 7,4        | 11,9        |
| Cutáneo        | 3,5  | 3,7        | 6,5         |
| Endocarditis   | 3    | 1,8        | 2,1         |
| Osteoarticular | 0,8  | 0,7        | 3,2         |

## **2. 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y GRAVEDAD DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIA**

El 60% de los episodios de bacteriemia (406) cumplieron criterios de respuesta inflamatoria sistémica al diagnóstico. Un 16,2% (111 pacientes) se presentaron como shock séptico. El 40% presentaban leucocitosis  $> 12000 \times 10^3/\text{mm}^3$ , un 8,6% leucopenia  $< 1500 \times 10^3/\text{mm}^3$ , trombopenia  $< 125000 \times 10^3/\text{mm}^3$  el 24%, coagulopatía INR  $> 1.5$  el 17% e insuficiencia renal (creatinina  $> 1.7\text{mg/dl}$ ) el 36% de los pacientes. La sepsis grave se evaluó con la escala SOFA en el tiempo más próximo a la extracción de los hemocultivos, tras la obtención de los resultados analíticos. En nuestra población el SOFA obtuvo un rango desde 0 a 19, con una mediana de 1; la cuarta parte de los pacientes presentaban un valor mayor o igual a 3 en el momento de la bacteriemia. (**Tabla 7**)

El 15.6% de los pacientes ingresaron tras el episodio de la bacteriemia en la UCI por criterios de shock séptico o insuficiencia respiratoria grave.

No encontramos diferencias significativas en cuanto a la presentación como sepsis en función del lugar de adquisición. El debut como shock séptico ocurrió en el 19% de las bacteriemias nosocomiales, el 16,8% de las comunitarias y en el 12,7% en ACS sin diferencia significativa. Si encontramos diferencias en cuanto al ingreso en las primeras 24 h en UCI, hecho que ocurrió en el 24% de las nosocomiales, en el 15,7% de las comunitarias y 5,7% de las bacteriemias ACS ( $p < 0,000$ ).

El índice de Pitt abarca un rango de 0 a 6 con una mediana de 0. Un 25% presentó un índice de Pitt  $\geq 2$ . No encontramos diferencias en cuanto al índice de Pitt ni en la escala SOFA en función del lugar de adquisición.

**Tabla 7.** Gravedad clínica de los episodios de bacteriemia

| variable                 | n = 684  | %    |
|--------------------------|----------|------|
| Inicio sepsis            | 406      | 59,4 |
| Inicio shock             | 111      | 16,2 |
| Ingreso en UCI al inicio | 107      | 15,6 |
| Índice de Pitt           | 0 (0; 2) |      |
| Escala SOFA              | 1 (0;3)  |      |

### 3. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS EPISODIOS DE BACTERIEMIA

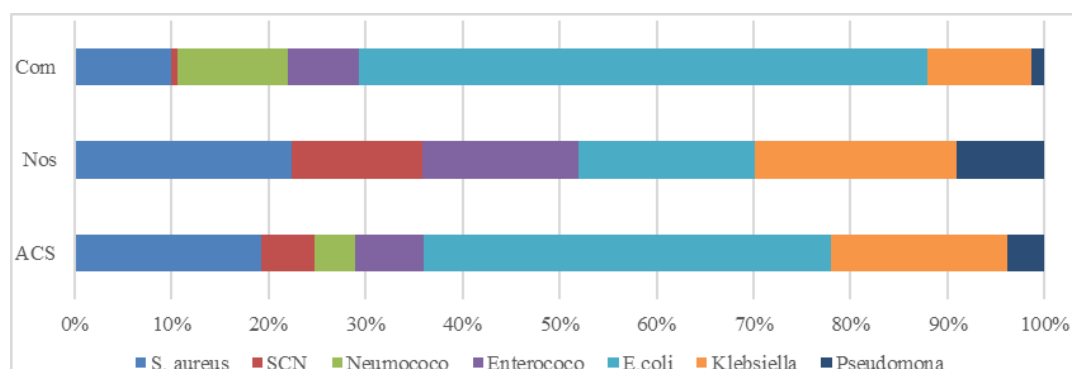
Los hemocultivos se extrajeron en el primer pico febril constatado en la mayoría de pacientes. El 6.8% de los episodios correspondieron a bacteriemias polimicrobianas. El 58.8% fueron originadas por microorganismos gramnegativos, el 38.9% por microorganismos grampositivos y el 2% por anaerobios. Los patógenos más frecuentes aislados fueron *E. coli* (29%), *Klebsiella spp* (14%), *S. aureus* (12%) y *Enterococcus spp* (8.5%). (Tabla 8)

**Tabla 8.** Microorganismos aislados en los episodios de bacteriemia

| Variable                     | Nº  | (% ) |
|------------------------------|-----|------|
| Gram positivos               | 278 | 38.9 |
| <i>S. aureus</i>             | 103 | 15   |
| <i>SCN</i>                   | 42  | 5.9  |
| <i>S. pneumoniae</i>         | 25  | 3.5  |
| <i>Enterococcus spp</i>      | 61  | 8.5  |
| <i>Otros</i>                 | 47  | 6.6  |
| Gram negativos               | 419 | 58.8 |
| <i>E. Coli</i>               | 207 | 30   |
| <i>Klebsiella spp.</i>       | 100 | 14   |
| <i>Enterobacter spp</i>      | 19  | 2.7  |
| <i>Serratia spp</i>          | 11  | 1.5  |
| <i>Pseudomona aeruginosa</i> | 30  | 4.2  |
| <i>Acinetobacter spp</i>     | 5   | 0.7  |
| <i>Otros</i>                 | 47  | 6.6  |
| Anaerobios                   | 16  | 2.2  |
| <i>Bacteroides</i>           | 12  | 1.7  |
| <i>Clostridium</i>           | 4   | 0.6  |

En nuestra serie, los microorganismos más frecuentes en las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios fueron *E. coli* (34,3%), *S. aureus* (15,8%) y *Klebsiella spp* (14,9%), en las bacteriemias nosocomiales el microorganismo más prevalente fue *S. aureus* (19,3%) seguido de *Klebsiella spp* (17,8%) y *E. coli* (15,6%) y en las bacteriemias adquiridas en la comunidad *E. coli* (47,3%) fue el más prevalente, seguido de *S. pneumoniae* (9,2%) *Klebsiella spp* y *S. aureus* (8,7% y 8,2%) respectivamente. **(Figura 3)**

**Figura 3.** Aislamientos microbiológicos en función del lugar de adquisición de los episodios de bacteriemias.



### 3 1. RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

En cuanto a las patógenos con resistencias, estudiamos las enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, especies *S. aureus* con resistencia (R) a oxacilina, bacilos gramnegativos multirresistentes (MDR) definidas por presentar resistencia al menos a 3 grupos de antimicrobianos diferentes, *Streptococcus spp.*: sensibilidad intermedia a penicilina y R a penicilina y eritromicina y *Enterococcus spp.*: R a ampicilina y a vancomicina;

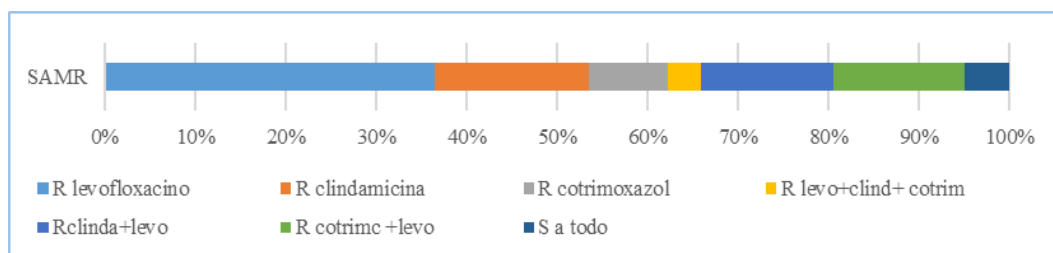
En nuestra cohorte encontramos 65 bacteriemias producidas por enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE-E), 45 correspondían a especies de *E. coli*, 14 *K. pneumoniae*, 7 *K. oxytoca* y 1 especie de *Enterobacter*. De los 103 aislamientos de *S. aureus*, 60 correspondieron a *S. aureus* sensible a meticilina(SAMS) y 43 especies R a oxacilina (SAMR). Hubo 15 aislamientos de enterobacterias multirresistentes (MDR), 6 especies de *K. pneumoniae*, 6 especies de *Stenotrophomona maltophilia*, 2 *Pseudomona aeruginosa* y 1 aislamiento de *Acinetobacter baumannii*. No hubo *Enterococcus spp* R a vancomicina.

Las enterobacterias BLEE (65 especies) compartían R a quinolonas en el 80% (52 enterobacterias). Los pacientes que presentaron bacteriemia por enterobacterias BLEE, fueron de mayor edad comparados con las bacteriemias por enterobacterias no BLEE, con una mediana en años de 82 (72; 86). En 33 episodios (52,4%) la adquisición fue ACS, 21 (33,3%) nosocomiales y en 9 episodios (14%) la adquisición fue comunitaria. En el 76% de las nosocomiales procedían de servicios médicos, 19% servicios quirúrgicos y el 4,7% UCI. Un 36,5% habían recibido antibioterapia en la última semana, un 27% portaba sonda vesical, el 49% procedían de residencia de ancianos y el 47% había precisado ingreso hospitalario en los últimos 3 meses. El foco de la bacteriemia más frecuente fue urinario (54%), abdominal (21%), respiratorio (9,5%) desconocido (9,5%) y menor medida cutáneo (3%). El 39,6% recibieron terapia antimicrobiana empírica inadecuada.

Especies de *S. aureus* R a oxacilina (SAMR) se aislaron en 43 episodios, en más de 75% compartían R a levofloxacino, el 35% R a clindamicina (10% S intermedia a clindamicina) y el 17,9% era R a cotrimoxazol. Menos del 10% mostraba R tanto a levofloxacino como clindamicina y cotrimoxazol. El 30% eran R a clindamicina y levofloxacino y el 10% a cotrimoxazol y levofloxacino y sólo el 10% de los SAMR no presentaban R a levofloxacino, clindamicina ni cotrimoxazol. El 48,8% (21) procedían ACS, el 44% (19 episodios) fueron nosocomiales y en 7% (3) fueron comunitarios. El 39,5% procedía de residencia de ancianos, el 63% había sido ingresado en los 3 meses previos, catéter central portaba el 32,5% (16% seguía programa de diálisis) y el 28% había recibido antibioterapia previa. El foco más frecuente fue el catéter (30,2%), desconocido (25,5%) cutáneo (16%) y respiratorio (11,6%). Un 62,7% recibió tratamiento antibiótico empírico inadecuado.

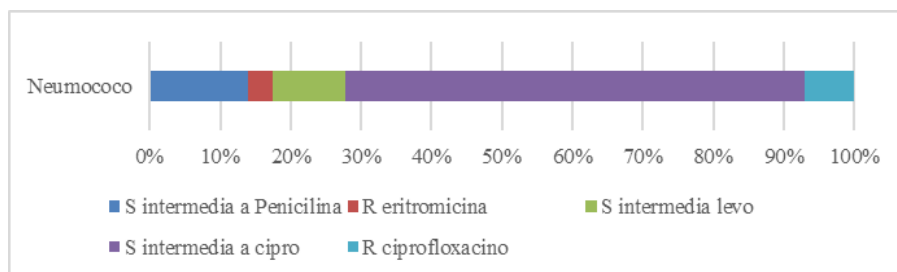
**(Figura 4)**

**Figura 4.** Patrón de resistencias de aislamientos por SAMR en la población



De todos los aislamientos de neumococo (25) el 16 % presentaban S intermedia a Penicilina, el 4% era R a eritromicina, el 12% mostró sensibilidad intermedia a levofloxacin y más del 75% mostró S intermedia a ciprofloxacino, siendo el 8% R a ciprofloxacino (**Figura 5**)

**Figura 5.** Patrón de resistencias de los *S. pneumoniae* aislados en la población



Hubo 15 aislamientos de microorganismos multirresistentes (MDR), R a carbapenemes, cefalosporinas, quinolonas y la mayoría a aminoglucósidos, Todos los pacientes procedían de UCI, excepto 2 que procedían de servicios quirúrgicos. Los microorganismos fueron *K. pneumoniae* (6), *Stenotrophomonas maltophilia* (6), *Pseudomonas aeruginosa* (2) y *Acinetobacter baumannii* (1).



#### **4. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO RECIBIDO Y EVOLUCIÓN DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIA.**

De los 684 episodios de bacteriemia, 646 (94,4%) recibieron tratamiento antibiótico empírico en el momento de la bacteriemia.

El tratamiento empírico en las primeras 24 horas desde el momento de la bacteriemia fue inadecuado en 172 episodios (25%). La causa más frecuente de que el tratamiento fuera inadecuado fue la ausencia de actividad del antibiótico según el antibiograma de los microorganismos aislados en 130 episodios (75,6%). Otras causas menos frecuentes fueron la ausencia de tratamiento empírico, lo cual sucedió en 38 episodios y la dosificación incorrecta en 4 de ellos.

Los antibióticos empíricos iniciados más frecuentemente fueron: meropenem (21%), amoxicilina/clavulánico (18,5%), piperacilina/tazobactam (17%), ceftriaxona (8%), vancomicina (6%), ciprofloxacino (5,7%), levofloxacino (4%), linezolid (3,4%) y imipenem (3,2%).

En el 24,7% de los episodios recibieron tratamiento antibiótico empírico combinado, éstos pacientes de forma significativa habían recibido un trasplante (18,3% vs 6,7%  $p<0,000$ ) y estaban inmunodeprimidos (37,8% vs 16,5%  $p<0,000$ ) o neutropénicos (15% vs 3,5%  $p<0,000$ ) comparados con los que habían sido tratados con un antibiótico en monoterapia. Más del 50% de las bacteriemias que recibieron tratamiento empírico combinado fueron nosocomiales, en el 30% ACS y en un 19% comunitarias. El origen más frecuente que recibió terapia empírica combinada fue el catéter y desconocido (23% cada uno), abdominal

(14%) y respiratorio (12,4%). Recibieron de forma significativa menos tratamiento empírico inadecuado, aunque no hubo diferencias en la mortalidad precoz ni tardía frente a los que fueron tratados inicialmente con un solo antibiótico.

En los episodios de bacteriemia en los que no se instauró terapia antimicrobiana empírica, y que posteriormente se inicia el tratamiento dirigido en menos de 72 horas comparados con los que iniciaron el tratamiento antibiótico dirigido más tarde de 72 horas, la mortalidad precoz y tardía fue mayor en los pacientes que se retrasó el tratamiento más de 72 horas si bien, no alcanzó significación estadística. En aquellos que se retrasó el tratamiento más de 3 días, fueron más frecuentes las bacteriemias nosocomiales con foco abdominal en el 35% y desconocido en la cuarta parte.

En cuanto al antibiótico definitivo, los antibióticos más usados fueron amoxicilina/clavulánico (18%), meropenem (15,4%), piperacilina/tazobactam (9,5%), ciprofloxacino (9%), vancomicina (7,8%), ceftriaxona (6,7%), linezolid (6,4%), ertapenem (3,4%) cefixima (3,4%), cloxacilina (2,7%), levofloxacino (2,2%) y tigeciclina (2,2%).

En un 32.2 % se realizó control del foco (cirugía, retirada catéteres, drenaje, desobstrucción biliar o urinaria). El origen de la bacteriemia más frecuente que precisó control del foco fue el catéter (89%) seguido del foco abdominal (53%)

## **5. MORTALIDAD Y ESTANCIA HOSPITALARIA**

De los 601 pacientes de estudio, 79 pacientes (13,1%) fallecieron en los primeros 7 días, de los cuales 31 pacientes fallecieron en las primeras 48 horas. De los 599 que se completó el

seguimiento durante los 30 días siguientes a la bacteriemia fallecieron 135 pacientes (22,5%). La mortalidad atribuible a la bacteriemia fue del 89,8% a los 7 días y del 81,4% al mes.

La estancia media, expresada como la mediana para todos los episodios fue de 12 días. Los pacientes que recibieron una terapia antibiótico inicial inadecuada presentaron una mediana de estancia de 14.5 días frente a los que recibieron terapia adecuada que fue de 11 días ( $p=0,052$ ).

De los 63 pacientes (10,4%) con bacteriemias repetidas, 50 pacientes presentaron 2 episodios de bacteriemia durante el periodo de estudio, de ellos fallecen 14 pacientes (22,2%) todas los fallecidos fueron de adquisición nosocomial, el foco más frecuente fue el catéter, desconocido e infección endovascular y los microorganismos más prevalentes fueron *S. aureus*, *E. coli* y *SCN*. Terapia inadecuada empírica recibieron el 46,4% de los episodios en los fallecidos frente al 19,4% en los que sobrevivieron. Hubo 11 pacientes con 3 episodios de bacteriemia, 18 episodios (54,5%) fueron nosocomiales, el 42,4% fueron ACS. El origen más frecuente fue abdominal, desconocido y catéter por orden de frecuencia. Los microorganismos más frecuentes fueron *SAMR*, *E. coli* y *P. aeruginosa*. Recibieron tratamiento empírico inadecuado en 5 bacteriemias (15%). Fallecen 3 (9%) 1 paciente por neumonía por *Serratia marcescens*, otro con bacteriemia de foco desconocido por *SAMR* y el tercero foco urinario por *E. coli*. Sólo 1 paciente de los fallecidos recibió terapia inadecuada en el episodio de bacteriemia en el cual fallece. Hubo 1 pacientes con 4 episodios y otro paciente con 5 episodios, todos los episodios separados más de 30 días, la adquisición fue predominantemente nosocomial, el foco abdominal y los gramnegativos los gérmenes más frecuentes. La terapia empírica fue adecuada en todos los episodios de bacteriemia y ambos sobrevivieron.

La tasa de terapia empírica inadecuada global en las recurrencias fue del 22,7% menor que en la población global. Fallecieron 17 pacientes (27%) de los que presentaron bacteriemia recurrente durante el periodo de estudio. La tasa de terapia inadecuada en los fallecidos fue del 45% frente al 15,2% de los que sobrevivieron.

## **6. ANALISIS UNIVARIANTE DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPIRICO INADECUADO**

### **6. 1 TRATAMIENTO INADECUADO SEGÚN SEXO, EDAD Y LUGAR DE ADQUISICIÓN.**

No encontramos diferencias en cuanto al sexo en los pacientes que recibían tratamiento inadecuado. La edad media expresada en mediana de los pacientes tratados de forma inapropiada fue similar a los tratados de forma adecuada, 68 años (57.5;80 años) vs 70 años (57;81)  $p=0,521$  respectivamente (Tabla 9)

Los pacientes que adquirían la bacteriemia en la comunidad recibían tratamiento antibiótico empírico adecuado más frecuentemente que inadecuado (31.1% vs 14.5%  $p<0.000$ ). Sin embargo, cuando la bacteriemia era nosocomial era más probable de forma claramente significativa que fuera tratada de forma inadecuada (55% vs 34.5%  $p<0.000$ ), sin diferencias en los diferentes servicios clínicos. No encontramos diferencias en cuanto a la idoneidad del tratamiento en las bacteriemias adquiridas asociadas al sistema sanitario (30.2% vs 34.3%) La adquisición nosocomial de la bacteriemia supone una probabilidad de recibir tratamiento antibiótico empírico inadecuado 3,4 veces mayor que la adquisición en la comunidad ((OR3,43 (2,10;5,60)  $p<0,000$ ), también la adquisición asociada al sistema sanitario implicaba una probabilidad 1,8 veces mayor de ser manejada de forma inadecuada

comparada con la comunitaria ((OR 1,88 (1,12; 3,18)  $p=0,017$ ). No encontramos diferencias significativas en cuanto a la idoneidad del tratamiento antibiótico empírico entre los pacientes que adquirían la bacteriemia en servicios médicos frente a servicios quirúrgicos ((OR1,10 (0,62; 1,94)  $p=0,072$ ). Si, que las bacteriemias adquiridas en la UCI tenían menos probabilidad de ser manejados de forma inadecuado ((OR 0,95 (0,45; 2,00)  $p=0,899$ ) aunque no alcanzaron diferencias significativas. (*Tabla 10*)

**Tabla 10.** Tratamiento antibiótico empírico en función del lugar de adquisición.

| Variables         | Tto antibiótico<br>inadecuado<br>(n = 172 ) | Tto<br>antibiótico<br>adecuado<br>(n = 512) | OR ( IC 95%)             | p             |
|-------------------|---|---|--------------------------|---------------|
| n (%)             |   |   |                          |               |
| Lugar Adquisición |   |   |                          |               |
| Comunitaria       | 25 (14.5)                                   | 159 (31.1)                                  | Ref.                     |               |
| ACS               | 52 (30.2)                                   | 175 (34.3)                                  | <b>1,88</b> (1,12; 3,18) | <i>0,017</i>  |
| Nosocomial        | 95 (55.2)                                   | 176 (34.5)                                  | <b>3,43</b> (2,10; 5,60) | <i>0,000</i>  |
| Médica            | 53(55.7)                                    | 101 (57.1)                                  |                          |               |
| Quirúrgica        | 29 (30.5)                                   | 50 (28.5)                                   | 1,10 (0,62;1,94)         | <i>0,0729</i> |
| UCI               | 13 (13.7)                                   | 26 (14.7)                                   | 0,95 (0,45;2,00)         | <i>0,899</i>  |

## 6. 2. FACTORES ASOCIADOS AL TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO

Los pacientes que recibían tratamiento empírico inadecuado presentaban mayor comorbilidad (OR1,80 (0.93; 2,76)  $p=0,086$  aunque no hallamos diferencias significativas. Por patologías sí que había diferencias significativas en el manejo de las bacteriemias de los pacientes con insuficiencia renal crónica con una probabilidad 1,7 veces mayor de recibir tratamiento inapropiado (OR 1,72 (1,09; 2,72)  $p=0,020$  y hasta 2,75 veces más probable de

ser manejadas de forma inadecuada en pacientes cirróticos OR 2,75 (1,42; 5,29)  $p=0,002$ , aunque el número de episodios (39) en éstos últimos, fue bajo. Los pacientes con ACV o deterioro cognitivo también tenían más probabilidad de manejo inadecuado ( $p=0.037$ ).

Era más frecuente el manejo inadecuado en bacteriemias en pacientes diabéticos (24.4% vs 20.7%, OR 1,23 (0,82; 1,85)  $p=0.312$  y con enfermedades respiratorias crónicas (15.1% vs 11.1% OR 1,42 (0,86; 2,34)  $p=0.16$ , aunque no alcanzaron significación estadística. No se encontró tampoco diferencias significativas en cuanto al tratamiento antibiótico empírico inapropiado frente al apropiado, en las primeras 24 horas tras el episodio de bacteriemia en pacientes con neoplasias (30.8% vs 31.5% OR 0,98 (0,68;1,42)  $p=0.953$ ), hipoalbuminemia  $\leq 3,5\text{gr/dl}$  (62,5% vs 63,4% OR 0,96 (0,66; 1,37)  $p=0,827$  inmunodeprimidos (20.3% vs 22.3 % OR 0,89(0,58;1 ,36)  $p=0.598$ ) ni en trasplantados (9.3% vs 9.2% OR (1,01 (0,55; 1,84)  $p=0.963$ ). (*Tabla 11*)

**Tabla 11.** Factores de riesgo asociados al tratamiento empírico inadecuado

| Variables         | Tratamiento antibiótico inadecuado (n = 172 ) | Tratamiento antibiótico adecuado (n = 512) | OR (IC 95%)       | p     |
|-------------------|---|--|-------------------|-------|
| n (%)             |   |  |                   |       |
| Sexo              |   |  |                   |       |
| Varón             | 100 (58.1)                                    | 310 (60.5)                                 | 0,90 (0,63; 1,28) | 0,577 |
| Mujer             | 72 (41.8)                                     | 202 (39.5)                                 |                   |       |
| Edad              | 68 (57.5;80)                                  | 70 (57;81)                                 | 1,00 (0,99; 1,01) | 0,521 |
| Comorbilidad      |   |  |                   |       |
| Si                | 154(89.5)                                     | 431(84.1)                                  | 1,60 (0,93; 2,76) | 0,086 |
| no                | 18 (10.4)                                     | 81(15.8)                                   |                   |       |
| Diabetes Mellitus |   |  |                   |       |
| Si                | 42 (24.4)                                     | 106 (20.7)                                 | 1,23 (0,82;1,85)  | 0,312 |
| no                | 130 (75.5)                                    | 405 (79.2)                                 |                   |       |
| IRC               |   |  |                   |       |
| Si                | 34 (19.8)                                     | 64 (12.5)                                  | 1,72 (1,09;2,72)  | 0,020 |

|                           |            |            |                          |              |
|---------------------------|------------|------------|--------------------------|--------------|
| no                        | 138 (80.2) | 448 (87.5) |                          |              |
| Cirrosis                  | 18 (10.5)  | 21 (4.1)   | <b>2,75</b> (1,42; 5,29) | <b>0,002</b> |
| Si                        | 153 (89.5) | 491 (95.9) |                          |              |
| no                        |            |            |                          |              |
| Neoplasia                 | 53 (30.8)  | 159 (31.5) | 0,98 (0,68;1,42)         | 0,953        |
| Si                        | 119 (69.2) | 353 (68.9) |                          |              |
| no                        |            |            |                          |              |
| EPOC                      | 26 (15.1)  | 57 (11.1)  | 1,42 (0,86;2,34)         | 0,168        |
| Si                        | 146 (84.8) | 455 (88.8) |                          |              |
| no                        |            |            |                          |              |
| Trasplante                | 16 (9.3)   | 47 (9.2)   | 1,01(0,55; 1,84)         | 0,962        |
| Si                        | 156 (90.7) | 465 (90.8) |                          |              |
| no                        |            |            |                          |              |
| Inmunodepresión           | 35 (20.3)  | 114 (22.3) | 0,89 (0,58; 1,36)        | 0,598        |
| Si                        | 137 (79.6) | 398(77.7)  |                          |              |
| no                        |            |            |                          |              |
| Albumina $\leq 3.5$ gr/dl | 105 (62.5) | 321 (63.4) | 0,96 (0,66; 1,37)        | 0,827        |
| Si                        | 63 (37.5)  | 185 (36.5) |                          |              |
| no                        |            |            |                          |              |

---

*IRC: Insuficiencia renal crónica. EPOC: Enfermedad pulmonar crónica*

En cuanto a aquellos factores relacionados de alguna manera con el sistema sanitario, los episodios de bacteriemia en pacientes portadores de catéteres urinarios tenían una probabilidad 1,5 veces mayor de tratamiento antibiótico empírico inadecuado frente a adecuado (25% vs17% OR1,54 (1,02; 2,33)  $p=0,040$ , los que habían recibido antibióticos en la última semana 1,6 veces más probable manejo inadecuado (29% vs 21% OR 1,58 (1,06;2,34)  $p=0,022$ , al igual que aquellos que habían sido intervenidos en el último mes dónde se observaba una probabilidad casi el doble de recibir tratamiento antibiótico no apropiado (OR1,9 (1,19;3,15)  $p=0,007$ , también el provenir de una residencia de ancianos casi duplicaba la posibilidad de recibir terapia inicial inadecuada (OR 1.72 (1.13; 2.60)  $p<0,001$ ).

Era más probable recibir tratamiento inadecuado si la bacteriemia era precedida por un procedimiento invasivo como estudios endoscópicos, biopsias (19% vs 13% OR 1,51 (0,95;

2,40)  $p= 0.07$ , si el paciente recibía alimentación parenteral (11% vs 7.6% OR 1,50(0,84; 2.68)  $p=0,165$ , si portaba catéteres centrales (OR 1,21 (0,82; 1,78)  $p=0,318$ , o soporte ventilatorio en UCI (OR1,12 (0,51; 2,45)  $p=0,777$  aunque no se encontró diferencias significativas (**Tabla 12**).

**Tabla 12.** Factores relacionados con el sistema sanitario asociados al tratamiento inadecuado

| Variables               | Tto antibiótico<br>inadecuado<br>(n = 172 ) | Tto antibiótico<br>adecuado<br>(n = 512) | OR ( IC 95%)             | p     |
|-------------------------|---|--|--------------------------|-------|
| n (%)                   |   |  |                          |       |
| Ventilación mecánica    |   |  |                          |       |
| Si                      | 9 (5.2)                                     | 24 (4.7)                                 |                          |       |
| no                      | 163 (94.7)                                  | 487 (95.3)                               | 1,12 (0,51; 2,45)        | 0,777 |
| Catéter central         |   |  |                          |       |
| Si                      | 50 (29.1)                                   | 129 (25.2)                               |                          |       |
| no                      | 122 (70.9)                                  | 383 (74.8)                               | 1,21 (0,82;1,78)         | 0,318 |
| Sonda vesical           |   |  |                          |       |
| Si                      | 43 (25)                                     | 91 (17.7)                                |                          |       |
| no                      | 129 (75)                                    | 421 (82.2)                               | <b>1,54</b> (1,02;2,33)  | 0,040 |
| Antibioterapia previa   |   |  |                          |       |
| Si                      | 50(29.2)                                    | 106 (20.7)                               |                          |       |
| no                      | 121 (70.7)                                  | 406 (79.3)                               | <b>1,58</b> (1,06; 2,34) | 0,022 |
| Procedimiento previo    |   |  |                          |       |
| Si                      | 32 (18.6)                                   | 67 (13)                                  |                          |       |
| no                      | 140 (81.4)                                  | 445 (87)                                 | 1,51 (0,95; 2,40)        | 0,077 |
| Cirugía 1 mes previo    |   |  |                          |       |
| Si                      | 31 (18)                                     | 52 (10.2)                                |                          |       |
| no                      | 141 (82)                                    | 460 (89.8)                               | <b>1,94</b> (1,19; 3,15) | 0,007 |
| Nutrición parenteral    |   |  |                          |       |
| Si                      | 19 (11)                                     | 39 (7.6)                                 |                          |       |
| no                      | 153 (88.9)                                  | 473(92.3)                                | 1,50 (0,84; 2,68)        | 0,165 |
| Ingreso 90 días previos |   |  |                          |       |
| Si                      | 61 (35.4)                                   | 155 (30.2)                               |                          |       |
| no                      | 111 (64.5)                                  | 357 (69.7)                               | 1,26 (0,78; 1,82)        | 0,206 |
| Residencia              |   |  |                          |       |
| Si                      | 44(25,6)                                    | 85(16,6)                                 |                          |       |
| no                      | 128(74)                                     | 42(83)                                   | 1,72 (1,13; 2,60)        | 0,010 |



### 6. 3 INDICES PRONÓSTICOS Y COMORBILIDAD

El índice de Charlson como medida de la comorbilidad en nuestra serie fue mayor en los pacientes tratados con antibioterapia empírica inadecuada con significación estadística, aunque la mediana del índice de Charlson era la misma de 2, el 25% de los manejados de forma inadecuada presentaban un índice de Charlson  $\geq 4$ , OR 1,10 (1,02;1,20)  $p=0,013$ .

(*Tabla 13*)

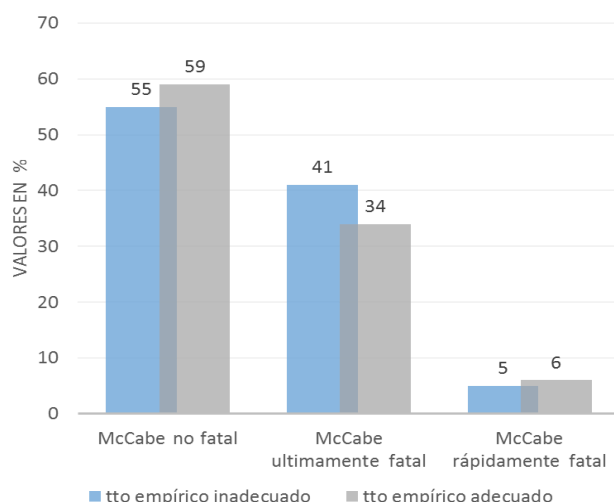
*Tabla 13. Índices pronósticos asociados al tratamiento antibiótico empírico inapropiado.*

| comorbilidad       | Tto antibiótico inapropiado | Tto antibiótico apropiado | OR (IC95%)              | p     |
|--------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|-------|
| Índice de Charlson | 2 (1; 4)                    | 2 (1; 3)                  | <b>1,10</b> (1,02;1,20) | 0,013 |
| McCabe-Jackson     |                             |                           |                         |       |
| Categoría 3        | 95 (55%)                    | 304 (59%)                 | Ref                     |       |
| Categoría 2        | 71 (41%)                    | 177 (34,5%)               | 1,33 (0,92; 1,92)       | 0,118 |
| Categoría 1        | 10 (5,8%)                   | 33 (6,4)                  | 1,00 (0,47; 2,11)       | 0,991 |

*Tto: Tratamiento*

En cuanto a la clasificación McCabe-Jackson no encontramos diferencias significativas entre las diferentes categorías. Los pacientes con alta probabilidad de muerte en los próximos 5 años que define la categoría 2 de la clasificación McCabe-Jackson eran tratados más frecuentemente con tratamiento antibiótico inadecuado, aunque sin significación estadística (OR 1,33 (0,93;1,89)  $p=0,114$ ). (*Tabla 13 y gráfico 6*)

**Gráfico 6.** Clasificación McCabe-Jackson en función del tratamiento antibiótico empírico inadecuado



#### 6. 4 GRAVEDAD Y ORIGEN DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIA EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO

La gravedad de los episodios de bacteriemia se asoció con mayor probabilidad de recibir tratamiento antibiótico adecuado tanto en aquellos pacientes que cumplían criterios de SRIS 61 vs 53% (OR 0,72 (1,51; 1,02)  $p=0,071$ ), como en los que se presentaron como shock séptico 18% vs 11,6% (OR 0,61 (0,36; 1,02)  $p=0,061$ ) aunque no alcanzaron significación estadística. Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al índice de Pitt (OR 0,93(0,81;1,06)  $p=0,305$ ) ni en la valoración de disfunción orgánica SOFA en los pacientes con sepsis grave que recibieron tratamiento antibiótico empírico inadecuado (OR 0,93 (0,81;1,06)  $p=0,369$ ). **Tabla 14 y15.**

**Tabla 14.** Gravedad del episodio de bacteriemia en función del tratamiento inapropiado

| variable       | Tto empírico<br>inadecuado<br>n (%) | Tto empírico<br>adecuado<br>n (%) | OR<br>( IC 95%)   | Valor<br>p |
|----------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|------------|
| Inicio sepsis  |                                     |                                   |                   |            |
| Si             | 92 (53.5)                           | 314 (61.3)                        | 0,72 (0,51; 1,02) | 0,071      |
| no             | 80 (46.5)                           | 198 (38.7)                        |                   |            |
| Inicio Shock   |                                     |                                   |                   |            |
| Si             | 20 (11.6)                           | 91 (17.7)                         | 0,60 (0,36; 1,02) | 0,061      |
| no             | 152 (88.3)                          | 421 (82.2)                        |                   |            |
| Ingreso en UCI |                                     |                                   |                   |            |
| Si             | 23 (13.4)                           | 84 (16.4)                         | 0,78 (0,47; 1,29) | 0,344      |
| no             | 149 (86.6)                          | 428 (83.5)                        |                   |            |

**Tabla 15.** Gravedad del episodio de bacteriemia: Índice de Pitt

| Indíces<br>Pronósticos | Tto empírico<br>inadecuado | Tto empírico<br>adecuado | OR<br>( IC 95%)  | p     |
|------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------|-------|
| Índice de Pitt         | 0 (0; 1,00)                | 0 (0; 1,00)              | 0,93 (0,81;1,06) | 0,305 |
| SOFA                   | 1,00 (0; ,003)             | 1,00 (0; 3,00)           | 0,93 (0,81;1,06) | 0,369 |

## 6. 5 ORIGEN DE LA BACTERIEMIA EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO

El foco de la bacteriemia que era tratada más frecuentemente con antibioterapia empírica inadecuada comparada con tratamiento adecuado fue el desconocido (21,5%vs 17%), seguido de la bacteriemia relacionada con catéter (16,3% vs 11,3%) de forma significativa. Recibían tratamiento antibiótico adecuado más frecuentemente el foco urinario (27% vs 20%), abdominal (22% vs 19%) y el respiratorio (10,5% vs 6,9%) aunque no encontramos

diferencias significativas. Para calcular la medida del efecto se usó como referencia el foco urinario por ser la de mayor número de episodios de bacteriemias. Como resultado, cuando la bacteriemia se originaba en el catéter había una probabilidad 1,85 veces mayor que cuando el foco era urinario de recibir tratamiento empírico inadecuado (OR 1,85 (1,03; 11,3))  $p=0,010$ ), la endocarditis e infección endovascular tenían casi 4 veces más probabilidad de manejarse con un tratamiento inadecuado (OR 3,97 (1,39; 11,3)  $p=0,010$ ) y la bacteriemia de foco desconocido implicaba una probabilidad 1,7 veces mayor que las bacteriemias de foco urinario de recibir un tratamiento empírico no adecuado (OR 1,66 (0,97; 2,84)  $p=0,060$ , todas con significación estadística excepto el foco desconocido que estaba rozando la significación estadística. Igualmente, el foco respiratorio tenía una probabilidad un 12% menos de manejo con un tratamiento antibiótico empírico inadecuado comparado con las bacteriemias de foco urinario. Se categorizó por su mayor probabilidad de recibir tratamiento empírico inapropiado el foco desconocido, el foco en el catéter y la endocarditis como origen de alto riesgo de recibir terapia empírica inadecuada. (Tabla 16)

**Tabla 16.** Foco de origen de los episodios de bacteriemia en función del tratamiento antibiótico empírico

| Origen               | Tto ntibiótico<br>empírico<br>inadecuado<br>(n = 172 ) | Tto antibiótico<br>empírico<br>adecuado<br>(n = 512) | OR<br>(IC 95%)            | p     |
|----------------------|--|--|---------------------------|-------|
| n (%)                |  |  |                           |       |
| Urinario             | 35 (20.3)  | 139 (27.1)   | 1 (ref.)                  | 0,74  |
| Abdominal            | 33 (19.2)  | 114 (22.3)   | 1,14 (0,67; 1,96)         | 0,610 |
| Desconocido          | 37 (21.5)  | 88 (17.2)  | <b>1,66</b> (0,97; 2,84)  | 0,060 |
| Catéter              | 28 (16.3)  | 60 (11.7)  | <b>1,85</b> (1,03; 3,31)  | 0,038 |
| Respiratorio         | 12 (6.9)   | 54 (10.5)  | 0,88 (0,42; 1,82)         | 0,736 |
| Endocarditis         | 8 (4.6)  | 8 (1.5)  | <b>3,97</b> (1,39; 11,32) | 0,010 |
| Osteoarticular       | 4 (2.3)  | 6 (1.2)  | 2,64 (0,70; 9,89)         | 0,148 |
| Piel, partes blandas | 8 (4.6)  | 20 (3.9)   | 1,58 (0,64; 3,90)         | 0,313 |
| Otros                | 7 (4)  | 23 (4.5)   | 1,20 (0,47; 3,04)         | 0,688 |

## 6. 6 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIA CON TRATAMIENTO INADECUADO

Globalmente en nuestra serie las bacteriemias por grampositivos fueron tratadas empíricamente con tratamiento inadecuado más frecuentemente que los gramnegativos. Destacando que en las producidas por *S. aureus* se duplicaba la probabilidad de terapia inadecuada (OR 2,5 (1,62; 3,89))  $p < 0,000$  y en las bacteriemias por *SCN* casi se cuadruplicaba (OR 3,6 (1,91; 6,79))  $p < 0,000$ , ambas con significación estadística. También recibían tratamiento antibiótico inadecuado más probablemente las bacteriemias por *Enterococcus spp*, aunque no de forma significativa (OR 1,59 (0,91; 2,78)  $p = 0,090$ ). Por contra en bacteriemias por *Streptococcus pneumoniae* tenían una probabilidad de más del 60% de ser tratadas de forma adecuada (OR 0,35 (0,29; 0,42)  $p < 0,000$ ). En el resto de bacteriemias por grampositivos incluyendo especies de *Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp* y *Listeria spp* no se encontraron diferencias en cuanto a la idoneidad del tratamiento antibiótico empírico.

En cuanto a las bacteriemias por gramnegativos, tanto las bacteriemias por *E. coli* (OR 0,65 (0,43; 0,96)  $p = 0,035$ ) como *Klebsiella spp* (OR 0,48 (0,87; 5,61)  $p = 0,075$ ) recibían terapia empírica adecuada más frecuentemente, siendo significativa cuando el microorganismo aislado era *E. coli*. Sin embargo, en las bacteriemias por *Enterobacter spp* (OR 2,22 (0,87; 5,61)  $p = 0,092$ ), se duplicaba la probabilidad de recibir tratamiento empírico inadecuado, aunque sin significación estadística, si bien el número de aislamientos fue bajo en nuestra serie. Para gérmenes no fermentadores incluyendo especies de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp*, aunque era más probable recibir tratamiento empírico inicial inadecuado

no hallamos diferencias estadísticamente significativas (OR 1,08 (0,47;2,48)  $p=0,844$  y OR 4,52 (0,75; 27,31)  $p=0,100$  respectivamente.

Cuando la bacteriemia era polimicrobiana de forma significativa se cuadruplicaba la probabilidad de recibir tratamiento antibiótico inicial inapropiado (OR 3,79 (2,05;7,00)  $p<0,000$ ).

No encontramos diferencias en cuando al tratamiento empírico inicial en las bacteriemias por aneaerobios en nuestra serie, aunque el número de bacteriemias fue muy escaso (16 episodios). (*Tabla 17*)

**Tabla 17.** Aislamientos microbiológicos en episodios de bacteriemia en función del tratamiento empírico

| Etiología                        | Tto empírico<br>inadecuado<br>( n= 172 ) | Tto empírico<br>adecuado<br>( n = 512 ) | OR (IC 95%)              | p     |
|----------------------------------|--|---|--------------------------|-------|
| n (%)                            |  |   |                          |       |
| Gram positivos                   | 100 (58)                                 |   | <b>2,15</b> (1,51; 3,05) | 0,000 |
| <i>S. aureus</i>                 | 43 (25)                                  | 60 (11.7)                               | <b>2,51</b> (1,62; 3,89) | 0,000 |
| <i>SCN</i>                       | 22 (12.8)                                | 20 (3.9)                                | <b>3,60</b> (1,91; 6,79) | 0,000 |
| <i>S. pneumoniae</i>             | 0 (0)                                    | 25 (4.8)                                | <b>0,35</b> (0,29; 0,42) | 0,000 |
| <i>Enterococcus spp</i>          | 21 (12.2)                                | 41 (8)                                  | 1,59 (0,91; 2,78)        | 0,090 |
| <i>Otros</i>                     | 14 (8.1)                                 | 46 (8.9)                                | 0,89 (0,48; 1,67)        | 0,735 |
| Gram negativos                   | 88 (51)                                  |   | <b>0,56</b> (0,40; 0,80) | 0,002 |
| <i>E. coli</i>                   | 41 (23.8)                                | 166(32.4)                               | 0,65 (0,43; 0,96)        | 0,035 |
| <i>Klebsiella spp</i>            | 15 (8.7)                                 | 84 (16.4)                               | 0,48 (0,87; 5,61)        | 0,075 |
| <i>Enterobacter spp</i>          | 8 (4.6)                                  | 11 (2.1)                                | 2,22 (0,87; 5,61)        | 0,092 |
| <i>Serratia spp</i>              | 1 (0.6)                                  | 10 (1.9)                                | 0,29 (0,37; 2,31)        | 0,244 |
| <i>Pseudomona<br/>aeruginosa</i> | 8 (4.6)                                  | 22 (4.3)                                | 1,08 (0,47;2,48)         | 0,844 |

|                          |          |          |                         |              |
|--------------------------|----------|----------|-------------------------|--------------|
| <i>Acinetobacter spp</i> | 3 (1.7)  | 2 (0.3)  | 4,52 (0,75; 27,31)      | 0.100        |
| <i>otros</i>             | 12 (6.9) | 33 (6.4) | 1,08 (0,54; 2,15)       | 0.808        |
| Anaerobios               | 4 (2.3)  |          | 0,99 (0,31; 3,11)       | 0,986        |
| <i>Bacteroides</i>       | 3 (1.7)  | 9 (1.8)  | 0,99 (0,26;3,70)        | 0.991        |
| <i>Clostridium</i>       | 1 (0.6)  | 3 (0.6)  | 0,99 (0,10;9,60)        | 0.995        |
| <b>Polimicrobiana</b>    | 24 (14)  | 21 (4)   | <b>3,79</b> (2,05;7,00) | <b>0.000</b> |

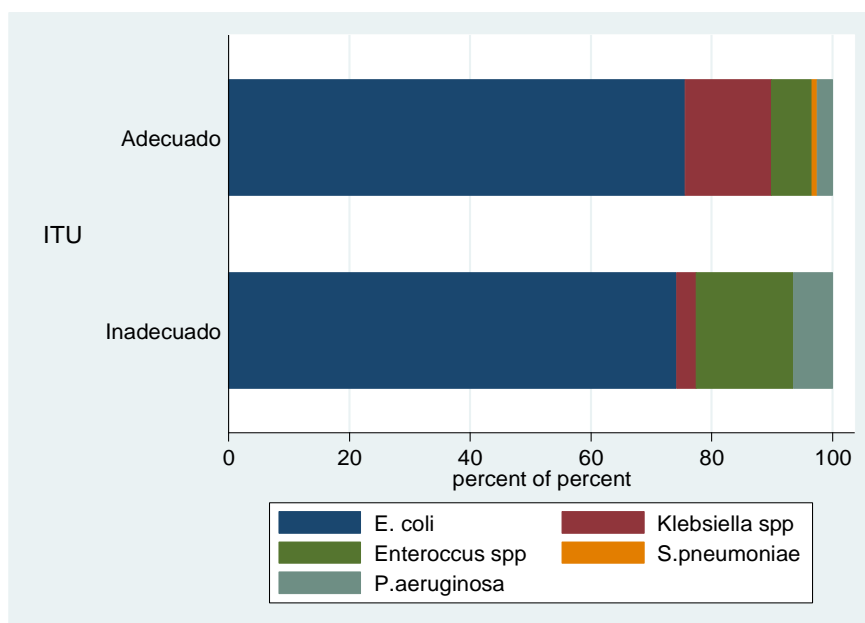
Como era esperable de forma significativa en todas las bacteriemias producidas por gérmenes que mostraban resistencias, la probabilidad de manejo con un tratamiento empírico inadecuado aumentaba, en SAMR 5,75 veces más probable  $p<0,000$ , en enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en 4,4 veces (OR 1,99; 10,77)  $p<0,000$  y hasta 8,4 veces en enterobacterias multirresistentes OR 8,42 (2,79; 25,41)  $p<0,000$ ) (**Tabla 18**)

**Tabla 18** Aislamientos de microorganismos resistentes en función del tratamiento antibiótico empírico.

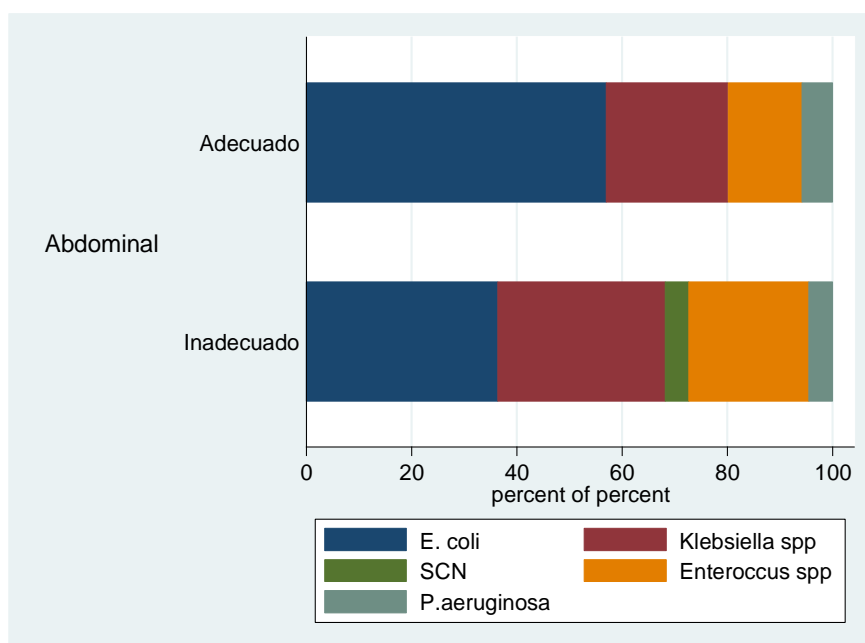
| Gram                  | Tto empírico inadecuado (n =172) | Tto empírico adecuado (n = 512) | OR (IC 95%)               | p     |
|-----------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------|
| SAMR                  | 27 (15.7)                        | 16 (3.1)                        | <b>5,75</b> (3,02; 10,98) | 0,000 |
| Enterobacterias BLEEs | 25 (14.5)                        | 39 (7.6)                        | <b>4,4</b> (1,99; 10,77)  | 0.000 |
| MR                    | 10 (5.8)                         | 5 (0.9)                         | <b>8,42</b> (2,79; 25,41) | 0.000 |
| No fermentadores      | 11 (6.4)                         | 24 (4.7)                        | 1,91 (0,89; 4,10)         | 0.094 |

En cuanto a la idoneidad de la terapia empírica en función del origen, en el foco urinario la terapia inadecuada era más frecuente en las bacteriemias causadas por *Enterococcus spp* y *P. aeruginosa*. En BSI de origen abdominal las ocasionadas por *Klebsiella spp* y *Enterococcus spp* recibían más frecuentemente tratamiento empírico inadecuado (**Gráfico 7, 8**)

**Gráfico 7** Idoneidad de la terapia en el foco urinario de BSI



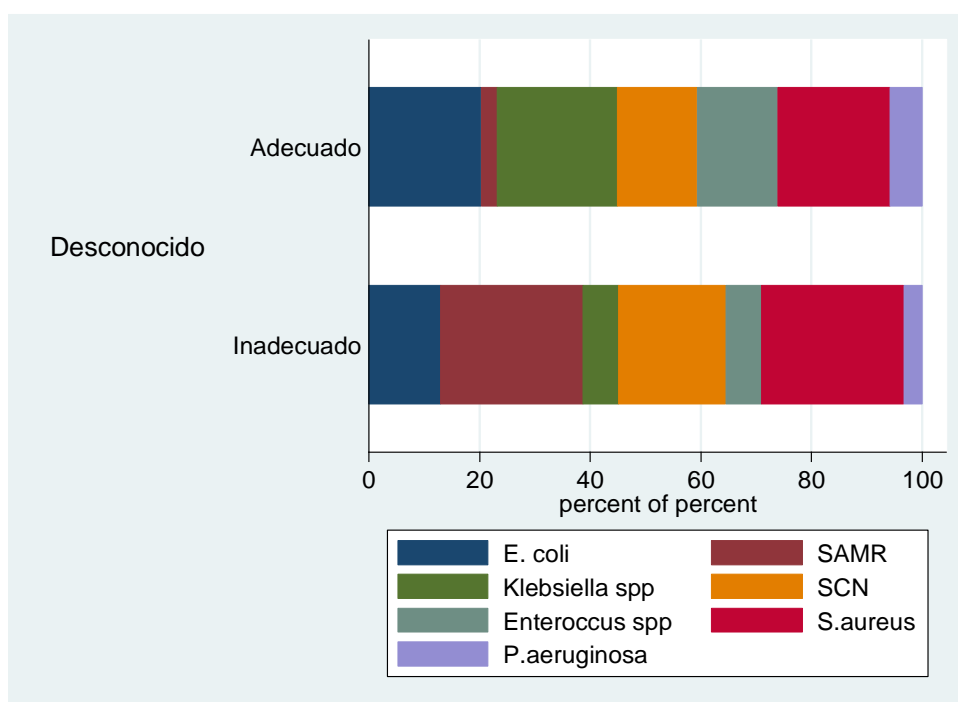
**Gráfico 8.** Idoneidad de la terapia en el foco abdominal de BSI



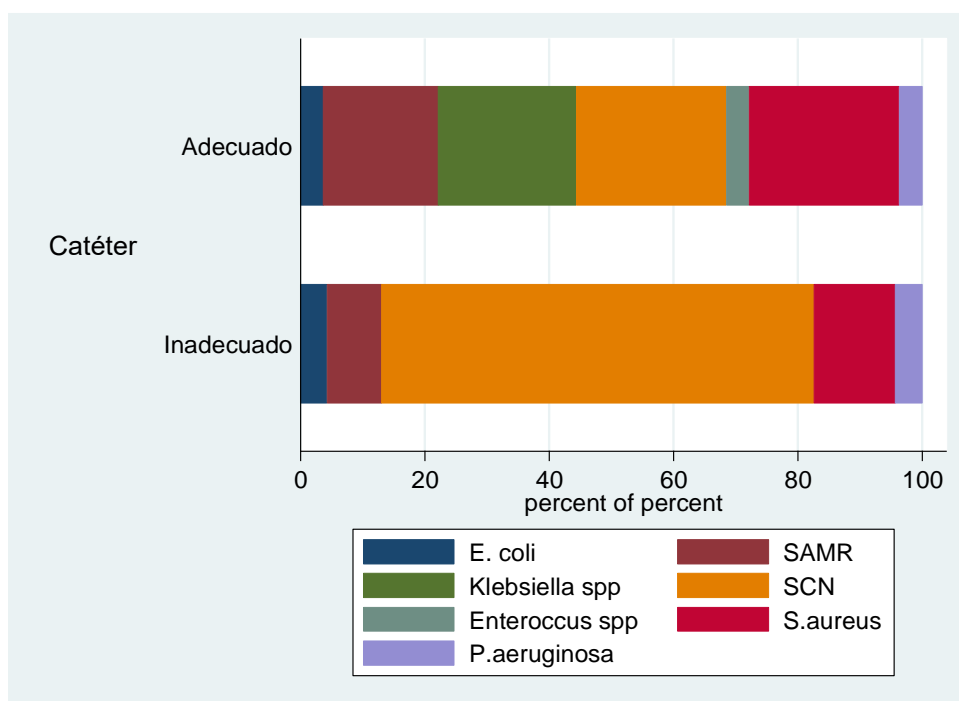


En el foco desconocido fue más frecuente el manejo empírico inadecuado en relación con *SAMR*, *SCN* y *S. aureus*, mientras que cuando el origen fue el catéter recibió terapia inapropiada más frecuentemente cuando el responsable fue *SCN* (**Gráfico 9,10**)

**Gráfico 9.** Idoneidad de la terapia en el foco desconocido de BSI

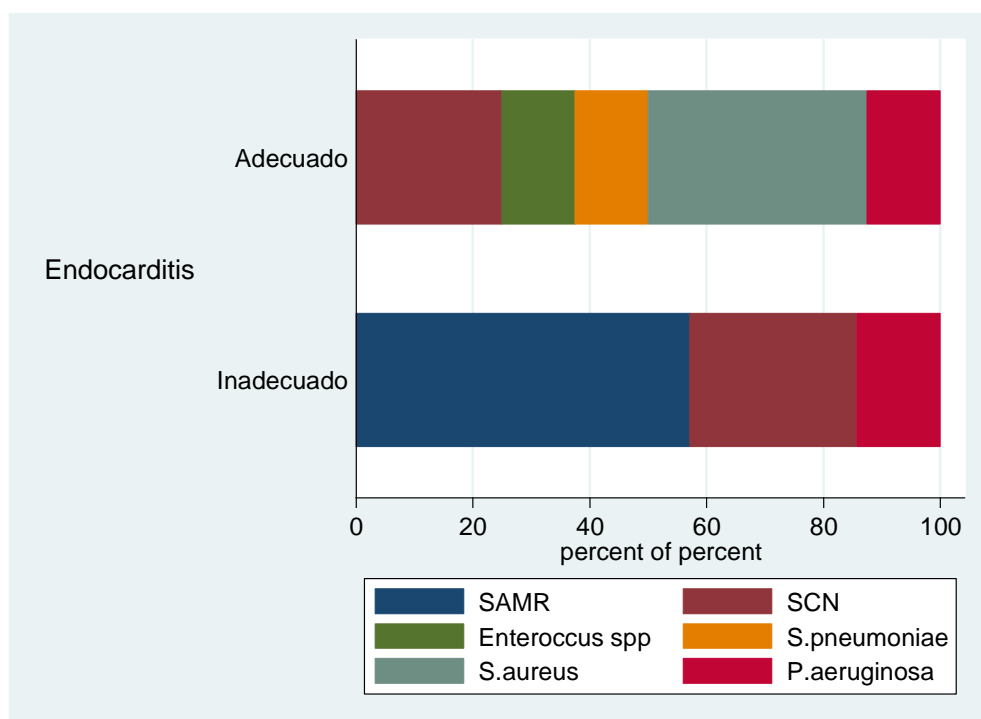


**Gráfico 10. Idoneidad de la terapia en el foco en catéter de BSI**



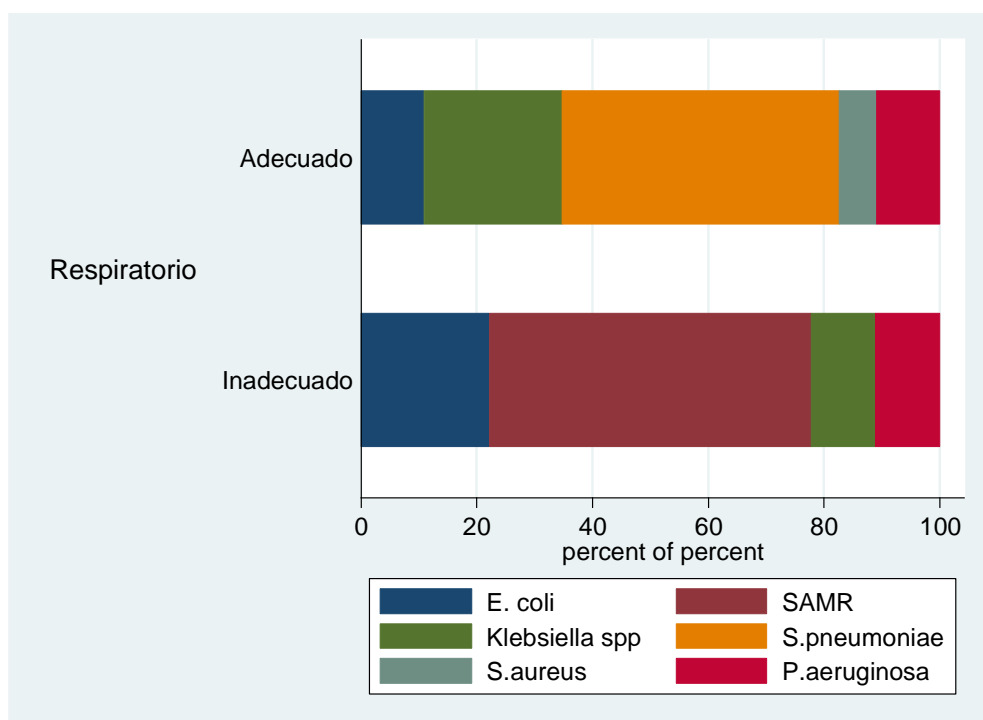
En las bacteriemias de foco endovascular fueron tratadas inicialmente de forma inadecuada cuando se aisló SAMR, SCN y *P. aeruginosa* (Gráfico 11)

**Gráfico11.** Idoneidad de la terapia en el foco endovascular de BSI



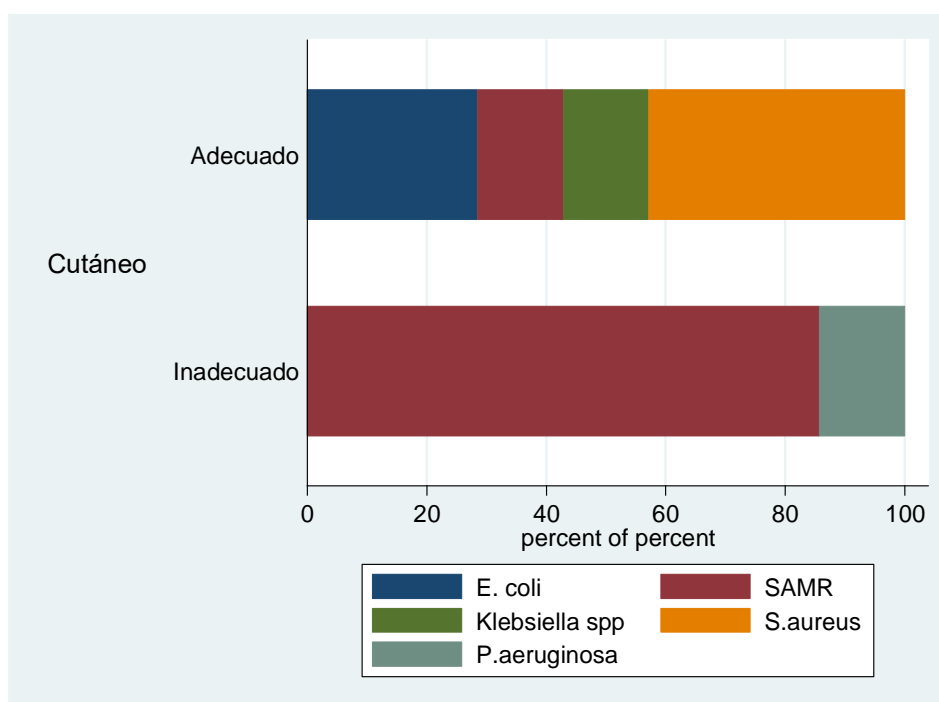
En las bacteriemias de foco respiratorio predominó el manejo empírico inadecuado cuando se aisló *SAMR* y bacilos gramnegativos *E. coli* (Gráfico 12)

**Gráfico 12.** Idoneidad de la terapia en el foco respiratorio de BSI

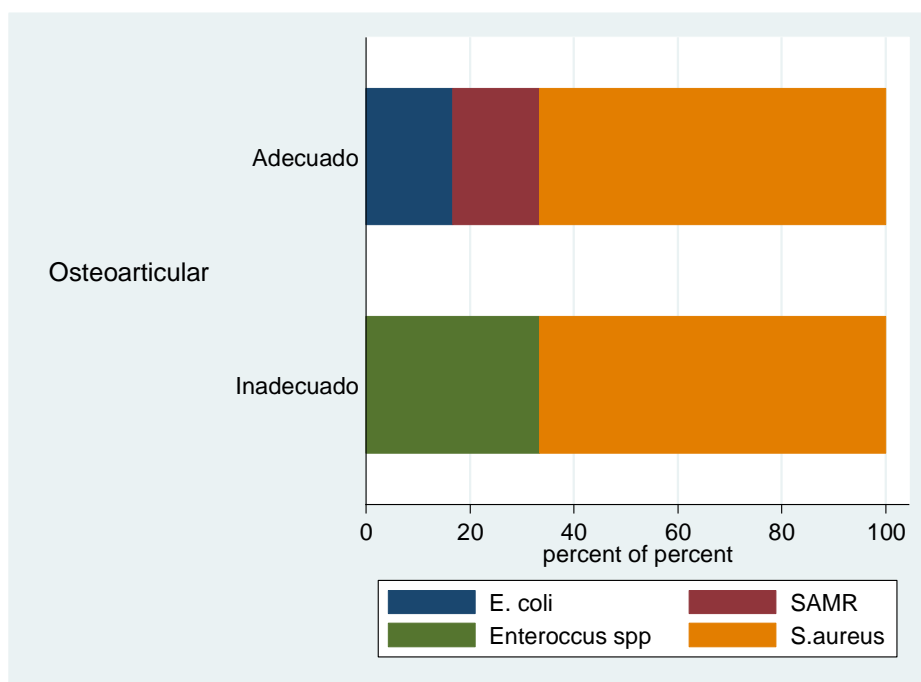


En bacteriemias de foco cutáneo fueron asociadas a mayor manejo inadecuado cuando fueron causadas por SAMR y *P. aeruginosa* (Gráfico 13, 14)

**Gráfico 13.** Idoneidad de la terapia en el foco cutáneo de BSI

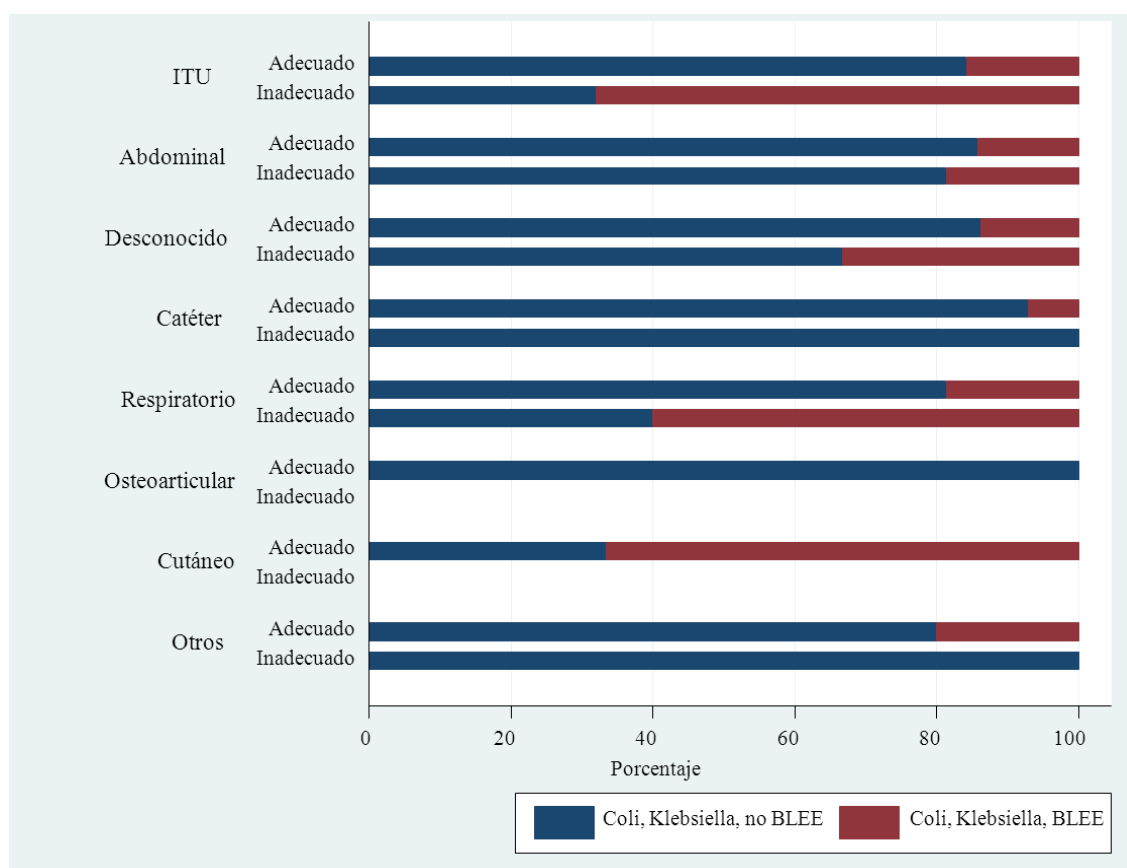


**Gráfico 14.** Idoneidad de la terapia en el foco osteoarticular de BSI



Las bacteriemias causadas por enterobacterias productoras de b-lactamasas recibieron tratamiento antibiótico empírico inapropiado más frecuentemente en el foco urinario y respiratorio (**Gráfico 15**)

*Gráfico 15. Idoneidad de la terapia en el foco de origen de BSI abdominal*



## 6. 7. MORTALIDAD Y ESTANCIA HOSPITALARIA EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO INADECUADO.

En los pacientes que no reciben tratamiento antibiótico empírico, el hecho de comenzar con tratamiento antibiótico antes o después de 72 horas tras la bacteriemia influyó en la mortalidad sin diferencias significativas. La mortalidad precoz a 7 días fue para los pacientes en los que se inicia el tratamiento pasadas 72 horas de la bacteriemia mayor que en los que se inicia antes de 72h (19,3% vs 10%) sin significación estadística ( $p=0,370$ ). En la mortalidad a los 30 días la mortalidad, la diferencia fue mucho mayor casi rozando la significación (15% vs 38,7% en los tratados antes y después de 72horas respectivamente ( $p=0,07$ )).

Control del foco precisaron 220 episodios (32%), de ellas hubo 41% de adquisición nosocomial (67,5% salas quirúrgicas y 41% UCI), el 31% comunitarias y 22% ACS. No hubo diferencias en cuando a la idoneidad de la terapia empírica (32,6% adecuada vs 31% inadecuado). El origen más frecuente fue el catéter (89%) seguido del abdominal (53%).

Tanto la mortalidad precoz a 7 días como a 30 días en los pacientes que recibieron terapia inicial inadecuada fue significativamente mayor comparada con aquellos que se trataron de forma adecuada OR 1,73 y 2,3 (IC 1,05; 2,84, 1,58; 3,52 respectivamente) (**Tabla 19**)

**Tabla 19.** Mortalidad a 7 y 30 días en pacientes que recibieron terapia antibiótico inicial inadecuada

|                    | Tto antibiótico empírico inadecuado | Tto antibiótico empírico adecuado | OR (IC 95%)              | p     |
|--------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-------|
| Mortalidad 7 días  |                                     |                                   |                          |       |
| Si                 | 28/172 (16,3)                       | 52/512 (10,1)                     | <b>1,73</b> (1,05; 2,84) | 0,022 |
| no                 | 143/ 172 (83)                       | 460/512 (89)                      |                          |       |
| Mortalidad 30 días |                                     |                                   |                          |       |
| Si                 | 54/170(31,7)                        |                                   | <b>2,3</b> (1,58; 3,52)  | 0,000 |
| no                 | 84/511(16,4)                        |                                   |                          |       |

La estancia media, expresada como la mediana para todos los episodios fue de 12 días. Los pacientes que recibieron una terapia antibiótico inicial inadecuada presentaron una mediana de estancia de 14,5 días frente a los que recibieron terapia adecuada que fue de 11 días  $p=0,052$ . Igualmente, los pacientes que sobrevivieron al mes de la bacteriemia, cuando fueron tratados inicialmente con un antimicrobiano empírico inadecuado presentaron una estancia media de 6,5 días más que aquellos que fueron manejados inicialmente con terapia adecuada.

## **6. 8. ANALISIS MULTIVARIANTE EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO INADECUADO**

Para el análisis multivariante, de todas las variables disponibles antes o en el momento de la bacteriemia y que habían mostrado relación estadísticamente significativa, se seleccionaron aquellas que se consideraron más relevantes desde el punto de vista clínico. De todas las variables incluidas: edad, índice de Pitt, presentación inicial como shock, índice de Charlson, adquisición nosocomial, adquisición ACS, portar catéter urinario, haber recibido antibioterapia en la última semana, haber sido sometido a cirugía en los 90 días previos a la bacteriemia, haber sido sometido a procedimientos previos a la cirugía, presentar insuficiencia renal crónica, proceder de residencia de ancianos y localización de alto riesgo de manejo con terapia empírica inadecuada, solamente la adquisición nosocomial, el provenir de una residencia de ancianos y índice de Charlson se relacionaron de forma independiente con un mayor tratamiento empírico inadecuado y el inicio como shock se asoció independientemente con una reducción en un 47% de recibir terapia inadecuada de forma significativa. El resto de variables no mostraron una contribución independiente con la terapia empírico inadecuado (**Tabla 20**).



**Tabla 20.** Variables independientemente relacionadas con el tratamiento inadecuado

| Variables             | Univariante<br>OR (IC 95%) | p     | Multivariante<br>OR (IC 95%) | p     |
|-----------------------|----------------------------|-------|------------------------------|-------|
| Índice Pitt           | 0,93 (0,81;1,06)           | 0,305 |                              |       |
| Índice Charlson       | 1,10 (1,02;1,20)           | 0,013 | 1,60 (1,10; 2,30)            | 0,012 |
| Inicio shock          | 0,60 (0,36; 1,02)          | 0,061 | 0,53 (0,31; 0,91)            | 0,022 |
| Adq. nosocomial       | 3,43 (2,10; 5,60)          | 0,000 | 3,05 (1,85; 5,02)            | 0,000 |
| Adquisición ACS       | 1,88 (1,12; 3,18)          | 0,017 |                              |       |
| Antibioterapia previa | 1,58 (1,06; 2,34)          | 0,022 |                              |       |
| Sonda vesical         | 1,54 (1,02; 2,33)          | 0,040 |                              |       |
| Origen alto riesgo    |                            |       |                              |       |
| IRC                   | 1,72 (1,09; 2,72)          | 0,020 |                              |       |
| Cirugía 1mes          | 1,94(1,19; 3,15)           | 0,007 |                              |       |
| Edad                  | 1,00 (0,99; 1,01)          | 0,521 |                              |       |
| Residencia            |                            |       | 1,27(1,27; 3,45)             | 0,003 |

## 7. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LA MORTALIDAD A 7 DÍAS

### 7. 1 MORTALIDAD A 7 DÍAS SEGÚN SEXO, EDAD Y LUGAR DE ADQUISICIÓN

En nuestra población a estudio (601 pacientes), 79 pacientes (13,1%) fallecieron a los 7 días del episodio de la bacteriemia.

De ellos 31 pacientes fallecieron en las primeras 48 horas, casi la mitad estaban relacionados con el sistema sanitario (45,1%), y el 39% fueron bacteriemias nosocomiales. El origen de la bacteriemia más frecuente fue respiratorio (39%), seguido de urinario (19%), desconocido

(19%) y abdominal (13%). Los microorganismos implicados por orden de frecuencia fueron *E. coli* (42%), *K. pneumoniae* (13%) y *P. aeruginosa* (12%). El índice de Charlson presentaba una mediana de 4 (2; 4). El índice de Pitt tenía una mediana de 3 (2; 4). La escala SOFA al momento del diagnóstico en el 50% fue de 5(2; 8) y el 58% se presentaron como shock séptico.

La mortalidad precoz (7 días) fue similar en los hombres que en las mujeres sin diferencias significativas. La edad media de los fallecidos fue significativamente mayor, 75,5 años (62,5; 84 años) vs 70 años (57; 81 años) (OR 1,01 (1,00; 1,03)  $p = 0,029$ ). (Tabla 1)

**Tabla 1.** Mortalidad de los pacientes a los 7 días según sexo y edad

| Indices pronósticos | Éxito 7 días    | No éxito 7 días | OR (IC 95%)       | p     |
|---------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------|
| Edad                | 75,5 (62,5; 84) | 70 (57; 81)     | 1,01 (1,00; 1,03) | 0,029 |
| Sexo                |                 |                 |                   |       |
| Masculino           | 49/410 (12)     | 361/410 (88)    | 1,05 (0,65;1,70)  | 0,813 |
| Femenino            | 31/273 (11)     | 242/273 (88,6)  |                   |       |

La mortalidad según el lugar de adquisición fue significativa en cuanto a mayor mortalidad en las bacteriemias relacionadas con el sistema sanitario (14,6%) y nosocomiales (12,5%) frente a las comunitarias. Dentro de las nosocomiales fueron los servicios médicos los de mayor número de bacteriemias, pero la mayor mortalidad de forma significativa se registró en la UCI (18%) seguido de los servicios médicos (16%) y servicios quirúrgicos (4%). Dichas diferencias en la mortalidad a los 7 días fueron significativas al compararlas, de manera que la adquisición relacionada con el hospital incrementaba el riesgo más del doble (OR 2,24 (IC 1,14; 3,68)  $p=0,018$ ) comparada con la comunitaria y la nosocomial lo incrementaba en 1,8 veces con respecto a la comunitaria (OR 1,88 (0,96; 3,68)  $p=0,063$ , ésta última sin significación estadística. Las bacteriemias nosocomiales quirúrgicas reducían el

riesgo de mortalidad en la primera semana en casi un 80% comparado con las médicas (OR 0,21 (0,62; 0,73)  $p=0,014$ ), no ocurrió así en las nosocomiales adquiridas en la UCI dónde no se encontró diferencias significativas en la mortalidad a los 7 días comparadas con las nosocomiales médicas (OR 1,18 (0,46; 2,99)  $p=0,720$ ) (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Mortalidad de los pacientes a los 7 días en función del lugar de adquisición.

|             | OR (IC95%)        | p     |
|-------------|-------------------|-------|
| Comunitaria | Ref.              |       |
| ACS         | 2,24 (1,14; 4,41) | 0,019 |
| Nosocomial  | 1,88 (0,96; 3,68) | 0,063 |
| Médica      | Ref.              |       |
| Quirúrgica  | 0,21 (0,62; 0,73) | 0,014 |
| UCI         | 1,18 (0,46; 2,99) | 0,720 |

## 7. 2 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD 7 DIAS.

En las variables de comorbilidad e inmunodepresión, sí que se observaron algunas que se relacionaron con la mortalidad en los primeros 7 días, globalmente los fallecidos presentaban mayor comorbilidad (13% vs 4%)  $p=0,016$  con un OR 3,55 (1,26; 9,94). Tanto en pacientes diabéticos (OR 1,33 (0,77; 2,27)  $p=0,295$ , con insuficiencia renal crónica (OR 1,31(0,70;2,43)  $p=0,293$ , insuficiencia cardiaca (OR1,46 (0,82; 2,57)  $p=0,191$  como en aquellos con bronconeumopatía (OR 1,62 (0,87; 3,07)  $p=0,122$ , se observaba mayor mortalidad, aunque no encontramos diferencias significativas. Del mismo modo los pacientes con neoplasias sólidas (13% vs11%  $p=0,741$ ) se relacionaron con un aumento de mortalidad. Globalmente el grupo de pacientes inmunodeprimidos no mostraron un aumento significativo en la mortalidad (13,5% vs 11%  $p=0,442$ ). El uso de Quimioterapia en el mes previo no se asoció con aumento de la mortalidad. Si se observó una mayor mortalidad en pacientes neutropénicos (17%vs 11%) y en los que recibían corticoides (16%vs 11%) sin

significación estadística. Ni el antecedente de trasplante ni el uso de inmunosupresores parece estar asociado con la mortalidad ( $p=0,084$  y  $p=0,138$  respectivamente). Solamente se asociaron significativamente con la mortalidad precoz, el deterioro funcional (OR 2.05 (1.24; 3.39)  $p=0.005$ ) y la desnutrición tanto moderada con albúmina  $\leq 3,5\text{gr/dl}$  ( $p<0,001$  OR2,74 (1,50; 5,02) como hipoalbuminemia grave  $\leq 2,5\text{gr/dl}$  con un incremento en el riesgo de muerte de casi 4 veces ( $p<0,000$  OR 3,77 (2,21; 6,40)). (Tabla 3, 4)

**Tabla 3.** Factores de riesgo asociados a mortalidad a los 7 días

| Factor predisponente                                  |    | EXITUS<br>7 díasn/ total ( %) | OR<br>( IC 95%)          | p            |
|---|----|-------------------------------|--------------------------|--------------|
| <b>Co-morbilidad</b>                                  | Si | 76/ 584 (13)                  | <b>3,55</b> (1,26; 9,94) | <b>0,016</b> |
|   | no | 4 / 99 (4)                    |                          |              |
| IRC   | Si | 14 /98 (14.2)                 | 1,31 (0,70; 2,43)        | 0,393        |
|   | no | 66/585 (11.2 )                |                          |              |
| Diabetes Mellitus                                     | Si | 21 / 148 (14.1 )              | 1,33 (0,77; 2,27)        | 0,295        |
|   | no | 59 /534 (11)                  |                          |              |
| Diálisis  | Si | 3 /34 (8.8)                   | 0.71 (0,21; 2,40)        | 0,593        |
|   | no | 77/ 649 (11.8 )               |                          |              |
| Insuficiencia Cardiaca                                | Si | 18/118 (15.2)                 | 1,46 (0,82;2,57)         | 0,191        |
|   | no | 62/565 (11)                   |                          |              |
| Cirrosis  | Si | 7 /39 (17.9)                  | 1,70 (0,72; 4,00)        | 0,219        |
|   | no | 73/ 643 (11.8)                |                          |              |
| Neoplasia   | Si | 26/ 211 (12.3)                | 1,08 (0,66; 1,79)        | 0,741        |
|   | no | 54/472 (11.4)                 |                          |              |
| Neoplasia sólida                                      | Si | 20/155 (12.9)                 | 1,15 (0,67; 1,98)        | 0,600        |
|   | no | 60/528 (11.3)                 |                          |              |
| Neoplasia hematológica                                | Si | 6/58 (10.3)                   | 0,85 (2,35; 2,06)        | 0,732        |
|   | no | 74/624 (11.8)                 |                          |              |
| EPOC  | Si | 14/83 (16.9)                  | 1,62 (0,87; 3,07)        | 0,122        |
|   | no | 66/600 (11)                   |                          |              |
| <b>Albúmina<br/><math>\leq 3.5\text{gr/dl}</math></b> | Si | 60/425 (14.1)                 | <b>2,74</b> (1,50; 5,02) | <b>0,001</b> |
|   | no | 14/248 (5.6)                  |                          |              |
| <b>Albúmina<br/><math>\leq 2.5\text{gr/dl}</math></b> | Si | 27/107 (25.2)                 | <b>3,77</b> (2,21; 6,40) | <b>0,000</b> |
|   | no | 46/560 (8.2)                  |                          |              |

**Tabla 4.** Factores de riesgo asociados a mortalidad a los 7 días

| Factor predisponente        |    | Éxito 7 días<br>n/ total ( % ) | OR<br>( IC 95%)   | p     |
|-----------------------------|----|--------------------------------|-------------------|-------|
| Trasplante                  | Si | 3/63 (4.7)                     | 0,35 (0,10; 1,15) | 0,084 |
|                             | no | 77/620 (12.4)                  |                   |       |
| Inmunodepresión             | Si | 20/ 148 (13.5)                 | 1,23 (0,71;2.12)  | 0,442 |
|                             | no | 60 /535 (11.2)                 |                   |       |
| SIDA                        | Si | 1 /8 (12.5)                    | 1,07 (0,13; 8,87) | 0,945 |
|                             | no | 79/675 (11.7 )                 |                   |       |
| Corticoides                 | Si | 11 / 68 (16.1 )                | 1,52 (0,76; 3,05) | 0,231 |
|                             | no | 69 /615 (11.2)                 |                   |       |
| Neutropenia                 | Si | 7 /42 (16.7)                   | 1,55 (0,66;3,63)  | 0,306 |
|                             | no | 73/ 641 (11.4 )                |                   |       |
| Quimioterapia último mes    | Si | 8 /68 (11.7)                   | 1,00 (0,46; 2,18) | 0,989 |
|                             | no | 72/ 615 (11.8)                 |                   |       |
| Inmunosupresores último mes | Si | 5/ 77 (6.5)                    | 0,49 (0,19; 1,25) | 0,138 |
|                             | no | 75/606 (12.4)                  |                   |       |

En relación con los factores de riesgo relacionados con el sistema sanitario el proceder de una residencia incrementó el riesgo de muerte precoz (OR 3.11 (1.88; 5.15)  $p<0.000$ ) se asoció de forma estadísticamente significativa a un aumento de mortalidad a 7 días. Los pacientes que recibían soporte ventilatorio (OR 2,12 (0,89; 5,06)  $p=0,089$ ) así como los que recibían nutrición parenteral (OR1,22 (0,56; 2,69)  $p=0,607$ ) se observaba un aumento en la mortalidad, así mismo el antecedente de cirugía en el mes previo se asociaba a un descenso de la misma sin significación estadística (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Mortalidad a 7 días de los pacientes con bacteriemia según factores de riesgo asociados al sistema sanitario y procedimientos en el mes previo.

| Factor predisponente    |    | EXITUS<br>7 días<br>n/ total ( %) | OR<br>( IC 95%)   | p     |
|-------------------------|----|-----------------------------------|-------------------|-------|
| Cirugía 30 días previos | Si | 5/83 (6.02)                       | 0,44 (0,17; 1,14) | 0,093 |
|                         | no | 75/600 (12.5)                     |                   |       |
| Nutrición parenteral    | Si | 8/ 58 (13.8)                      | 1,22 (0,56;2,69)  | 0,607 |
|                         | no | 72 / 625 (11.5)                   |                   |       |
| Ingreso 90 días previos | Si | 24 /215 (11.6)                    | 0,92 (0,55; 1,53) | 0,762 |
|                         | no | 56/468 (11.9 )                    |                   |       |
| Ventilación mecánica    | Si | 7 / 33 (21.2 )                    | 2,12 (0,89; 5,06) | 0,089 |
|                         | no | 73 /649 (11.2)                    |                   |       |
| Catéter central         | Si | 17 /179 (9,5)                     | 0,73 (0,41; 1,29) | 0,285 |
|                         | no | 63/ 504 (12.5)                    |                   |       |
| Sonda vesical           | Si | 16 /134 (11.9)                    | 1,02 (0,57; 1,84) | 0,927 |
|                         | no | 64/ 549 (11.6)                    |                   |       |
| Antibioterapia previa   | Si | 19/156 (12.1)                     | 1,05 (0,61; ,83)  | 0,843 |
|                         | no | 61/526 (11.6)                     |                   |       |
| Precedimiento previo    | Si | 10/99 (10.1)                      | 0,82 (0,40; 1,66) | 0,590 |
|                         | no | 70/584 (11.9)                     |                   |       |

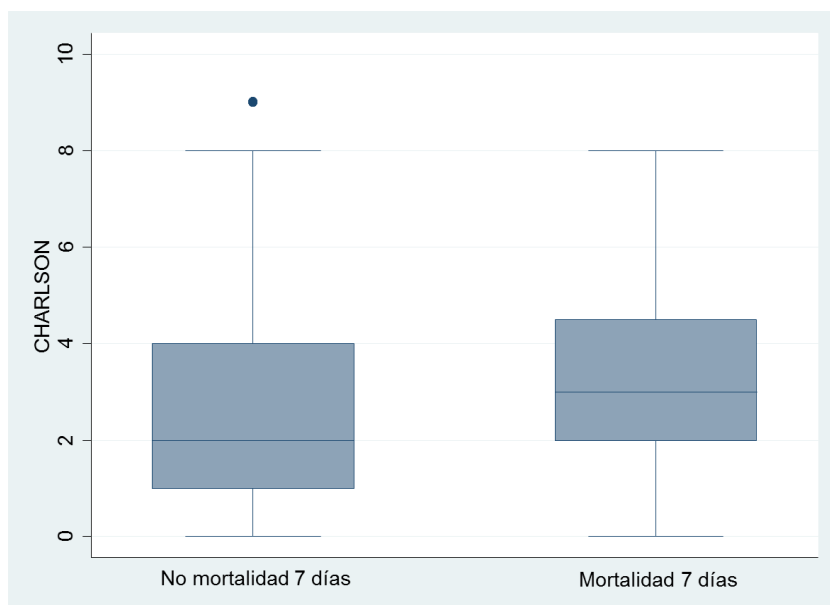
### 7. 3 COMORBILIDAD, ÍNDICES PRONÓSTICOS Y MORTALIDAD A 7 DIAS POR BACTERIEMIA.

El índice de Charlson y la clasificación de McCabe-Jackson están estrechamente relacionadas con la mortalidad. La mediana del índice de Charlson en los fallecidos fue de 3 (2; 4,5) frente a 2 (1;4) en los no fallecidos ( $p<0,001$ ). La categoría 1 de McCabe-Jackson también presenta una mayor mortalidad estadísticamente significativa ( $p<0,000$ ) (**Tabla 6**, **Gráfico 1**)

**Tabla 6.** Comorbilidad y mortalidad precoz

| comorbilidad       | Éxitus 7 días | No éxitus  | OR (IC95%)               | p            |
|--------------------|---------------|------------|--------------------------|--------------|
| Índice de Charlson | 3(2; 4,5)     | 2 (1; 4)   | <b>1,19</b> (1,07; 1,32) | <i>0,001</i> |
| McCabe-Jackson     |               |            |                          |              |
| Categoría 3        | 15 (34,8)     | 304 (59)   | Ref                      |              |
| Categoría 2        | 31 (12,5)     | 216 (87,4) | 1,56 (0,93; 2,62)        | <i>0,091</i> |
| Categoría 1        | 34 (8,5)      | 365 (91,5) | <b>5,8</b> (2,83; 11,99) | <i>0,000</i> |

**Gráfico 1.** Índice de Charlson y mortalidad precoz

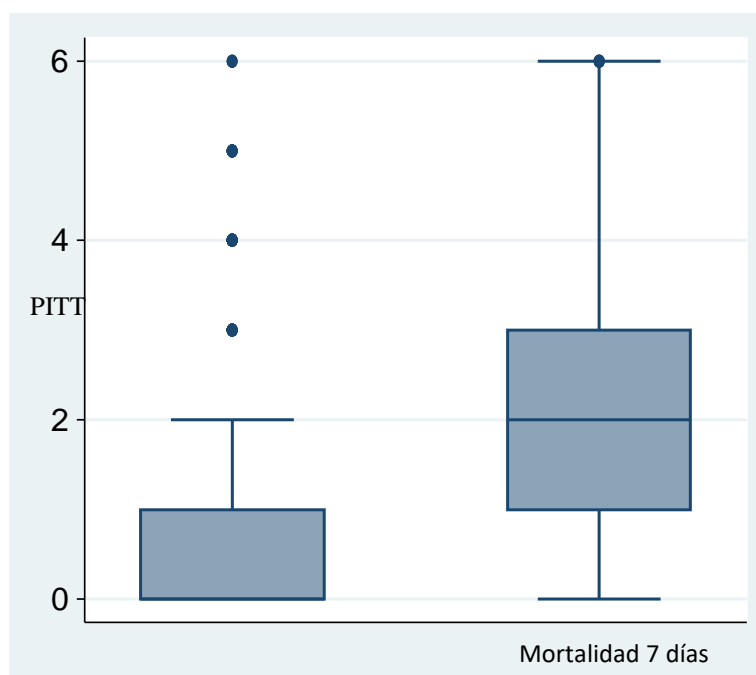


La gravedad se asoció estrechamente con la mortalidad en la primera semana. La mediana del índice de Pitt en los pacientes fallecidos fue de 2 (1;3) comparada con una mediana de 0 (0;1) en los no fallecidos ( $p<0,000$ ) (Tabla 7 y Gráfico 2).

**Tabla 7.** Índice pronósticos de gravedad de BSI y mortalidad precoz

| Indices pronósticos | Éxito 7 días      | No éxito 7 días | OR (IC 95%)              | p     |
|---------------------|-------------------|-----------------|--------------------------|-------|
| Índice de Pitt      | 2,00 (1,00; 3,00) | 0 (0; 1,00)     | <b>1,96</b> (1,69; 2,28) | 0,000 |
| SOFA                | 5,00 (2,00; 8,00) | 1,00 (0; 2,00)  | <b>1,39</b> (1,29; 1,50) | 0,000 |

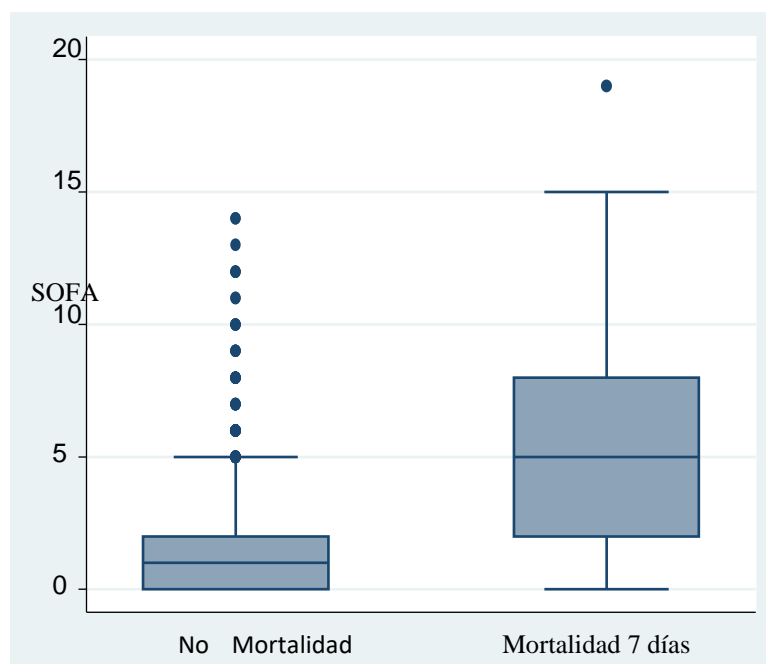
**Gráfico 2.** Índice de bacteriemia de Pitt y mortalidad precoz



La presentación como sepsis en fallecidos frente a no fallecidos (18% vs a 3%), sepsis grave en fallecidos frente a no fallecidos (mediana SOFA 5(2;8) vs SOFA 1(0; 1) y shock séptico (12% vs 7%) tuvieron una relación muy estrecha con la probabilidad de muerte, de tal manera que la presentación inicial como shock séptico incrementaba el riesgo de muerte en 7,49 veces (OR 7,5(4,5; 12,39)  $p<0,000$ ). La mortalidad también se relacionó con la necesidad de ingreso en UCI con (OR 2,31 (1,34; 3,97)  $p=0,002$ ) hecho que sucedió mayoritariamente en las primeras 24- 48h del inicio de la bacteriemia (**Tabla 8 y Gráfico 3**).



**Gráfico 3** Escala de evaluación de la disfunción orgánica secuencial en la sepsis (SOFA) y mortalidad precoz



**Tabla 8.** Gravedad de los episodios de bacteriemia en la presentación

| variable       | EXITUS 7 días<br>n / total (%) | OR(IC95%)                | p     |
|----------------|--------------------------------|--------------------------|-------|
| Inicio sepsis  |                                |                          |       |
| Si             | 72/ 405 (17.8)                 | <b>7,29</b> (3,45; 15,4) | 0.000 |
| no             | 8 / 278 (2.8)                  |                          |       |
| Inicio Shock   |                                |                          |       |
| Si             | 40/111 (11.7)                  | <b>7,49</b> (4,5; 12,39) | 0.000 |
| no             | 40/572 (6.9)                   |                          |       |
| Ingreso en UCI |                                | <b>2,31</b> (1,34; 3,97) | 0,002 |
| Si             | 22/107 (21,5)                  |                          |       |
| no             | 58/576 (10)                    |                          |       |

## 7. 4 ORIGEN DE LA BACTERIEMIA Y ÉXITOS A LOS 7 DÍAS

El origen de la bacteriemia con mayor mortalidad fue el respiratorio (38%) y el desconocido (12%), mientras que el urinario fue el foco en el que se detectó menor mortalidad (8%). Para

calcular la medida del efecto, se usó como referencia el foco urinario por ser el de mayor número de bacteriemias. Como resultado, el tipo de bacteriemia con mayor mortalidad fue el respiratorio con un incremento de mortalidad de 7 veces con respecto al foco urinario (OR 6,9 (3,31; 14,53)  $p<0,000$ ). (Tabla 9)

**Tabla 9.** Origen de la bacteriemia y mortalidad precoz

| Origen                | Éxito 7 días/<br>Total ( %) | OR (IC95%)               | p            |
|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------|
| Urinario              | 14/174 (8)                  | 1.0 (ref.)               |              |
| Abdominal             | 13/146 (8.9)                | 1.11 (0,50-2,44)         | 0.79         |
| Desconocido           | 16/125 (12.8)               | 1.68 (0,78- 3,57)        | 0.17         |
| Catéter               | 5/88 (5.7)                  | 0.67 (0,23-1,94)         | 0.47         |
| <b>Respiratorio</b>   | <b>25/66 (37.9)</b>         | <b>6.94 (3,31-14,53)</b> | <b>0.000</b> |
| Endocarditis          | 1/16 (6.3)                  | 0.74 (0,09-6,13)         | 0.78         |
| Osteoarticular        | 1/10 (10)                   | 1.26 (0,14-10,74)        | 0.83         |
| Piel y partes blandas | 3/28 (10.7)                 | 1.36 (0.36-5-07)         | 0.36         |
| Otros                 | 2/30 (6.6)                  | 1.02(0,21-4,81)          | 0.97         |

## 7. 5 ETIOLOGIA DE BACTERIEMIAS Y MORTALIDAD A LOS 7 DÍAS

La mortalidad fue mayor en las bacteriemias por gramnegativos (12,7%) frente al 11,7% en bacteriemias por grampositivos, sin significación estadística. Los microorganismos con mayor tasa de mortalidad correspondieron: *Acinetobacter spp* (20%) *Serratia spp* (18%) y *Klebsiella spp* (16%). Globalmente en las bacteriemias por gramnegativos no se observa asociación con la mortalidad de forma significativa en ninguno de ellos, si bien las bacteriemias por *Klebsiella spp* (OR1,56 (0,86;1,84)  $p=0,650$ ) y por *Acinetobacter spp* (OR 1,8(0,20;17,17)  $p=0,570$ ) incrementaban el riesgo de muerte en la primera semana. Al valorar la posible relación con la mortalidad en las bacteriemias por grampositivos solo el *Streptococcus pneumoniae* se asoció de forma estadísticamente significativa con la muerte

en la primera semana (OR 3,11(1,25; 7,71)  $p=0,014$ ). La mortalidad fue mayor en las bacteriemias polimicrobianas (18%vs11%) sin significación estadística (**Tabla 10**)

Decidimos englobar en una variable los gérmenes que más frecuentemente se relacionaban con la mortalidad en nuestro estudio (*S. pneumoniae* (28%), *Acinetobacter spp* (20%) *Serratia spp* (18%) más, gérmenes clásicamente con relevancia clínica (*S. aureus* y *Pseudomona aeruginosa*) considerando a partir de este momento a éstos gérmenes etiología de alto riesgo.

**Tabla 10.** Etiología de los episodios de bacteriemia y mortalidad a los 7 días

| Etiología                    | Éxito 7 días<br>n/ total (%) | OR (IC 95%)              | p            |
|------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------|
| <b>Gram positivos</b>        | <b>34/291 (11.7)</b>         | 0,94 (0,58; 1,52)        | 0,828        |
| <i>S. aureus</i>             | 15/ 103 (14.6)               | 1,35(0,73; 2,47)         | 0,333        |
| <i>SCN</i>                   | 2/42 (4.7)                   | 0,36 (0,85; 1,52)        | 0,165        |
| <b><i>S. pneumoniae</i></b>  | <b>7/25 (28)</b>             | <b>3,11 (1,25; 7,71)</b> | <b>0.014</b> |
| <i>Enterococcus spp</i>      | 7/61 (11.5)                  | 0,97 (0,42; 2,22)        | 0,427        |
| <i>Otros</i>                 | 3/60 (5)                     | 0,37 (0,11; 1,22)        | 0,103        |
| <b>Gram negativos</b>        | <b>52/409 (12.7)</b>         | 1,21 (0,74; 1,97)        | 0,436        |
| <i>E. Coli</i>               | 26/207 (12.5)                | 1,12(0,68; 1,84)         | 0,650        |
| <i>Klebsiella spp.</i>       | 16/100 (16)                  | 1,56(0,86; 1,84)         | 0,650        |
| <i>Enterobacter spp</i>      | 0/19 (0)                     | 1                        |              |
| <i>Serratia spp</i>          | 2/11 (18.2)                  | 1,69 (0,35; 7,97)        | 0,506        |
| <i>Pseudomona aeruginosa</i> | 4/30 (12)                    | 1,16 (0,39; 3,43)        | 0,778        |
| <i>Acinetobacter spp</i>     | 1/5 (20)                     | 1,8 (0,20; 17,17)        | 0,570        |
| <i>Otros</i>                 | 3/37(8.1)                    | 0,33 (0,79; 1,40)        | 0,135        |
| <b>Anaerobios</b>            | <b>2/16 (12.5)</b>           | 1,09 (0,24; 4,89)        | 0,908        |
| <i>Bacteroides</i>           | 1/12 (8.3)                   | 0,68 (0,86; 5,34)        | 0.715        |
| <i>Clostridium</i>           | 1/4 (25)                     | 2,53 (0,26; 24,6)        | 0.424        |
| <b>Polimicrobianas</b>       | <b>8/45 (18)</b>             | 1,69 (0,76; 3,79)        | 0,195        |
| <b>Monomicrobianas</b>       | <b>72/638 (11,2)</b>         |                          |              |

Al valorar la posible relación de la resistencia a los antibióticos con la mortalidad, se observó un aumento significativo de la mortalidad en las bacteriemias por *S. aureus* con resistencia a oxacilina frente a *S. aureus* meticilin sensible (21% vs 10%) duplicando el riesgo de mortalidad (OR 2,1 (0,99; 4,67)  $p=0,053$ ) y en aquellas por enterobacterias productoras  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido frente al resto de enterobacterias (OR 2,09 (1,02; 4,25)  $p=0,042$ ) (**Tabla 11**)

**Tabla 11.** Etiología y resistencias en bacteriemias y mortalidad precoz

| Patrón de resistencias | Éxitos 7 días<br>n/total (%) | OR<br>(IC 95%)           | p     |
|------------------------|------------------------------|--------------------------|-------|
| S. Aureus              | 15/103 (14,5)                | 2,38 (0,77; 7,29)        | 0,128 |
| SAMS                   | 6/60 (10)                    |                          |       |
| SAMR                   | 9/43 (21)                    | <b>2,1</b> (0,99; 4,67)  | 0,053 |
| Enterobacterias        |                              |                          |       |
| BLEEs                  | 14/63 (22,2)                 | <b>2,09</b> (1,02; 4,25) | 0,034 |
| no BLEEs               | 28/237 (11,8)                |                          |       |
| MR                     | 1/15 (6,6)<br>49/384 (13,2)  | 0,46(0,60; 3,63)         | 0,468 |

## 7. 6 MORTALIDAD SEGÚN TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LAS BACTERIEMIAS.

El uso de tratamiento empírico inadecuado se asoció con el doble de mortalidad en la primera semana frente a recibir tratamiento apropiado (OR1,76 (1,07; 2,90)  $p=0,025$ ). (**Tabla 12**)

**Tabla 12.** Terapia antibiótica empírica y mortalidad a 7 días de los episodios de bacteriemia

| Tratamiento empírico | Exitus 7 días<br>n/total (%) | OR<br>(IC 95%)    | p     |
|----------------------|------------------------------|-------------------|-------|
| Inapropiado          | 28/172 (16)                  | 1,76 (1,07; 2,90) | 0,025 |
| Apropiado            | 51/512 (10)                  |                   |       |

La mortalidad fue atribuible a la bacteriemia en más de 90% de los casos.

## **8. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE MORTALIDAD a 7 días**

Estudiamos la asociación entre la adecuación del tratamiento empírico y la mortalidad, es la hipótesis inicial de nuestro estudio. Diseñamos dos análisis multivariante con dos objetivos diferentes, el modelo estimativo y el modelo predictivo. En el modelo estimativo intentamos evaluar la asociación entre el tratamiento inadecuado y la mortalidad ajustando por todos los factores de confusión. En el modelo predictivo evaluamos todos los factores relacionados con la mortalidad.

De todas las variables que habían mostrado relación estadísticamente significativa, seleccionamos aquellas que se consideraron más relevantes desde el punto de vista clínico, todas las variables fueron características presentes al diagnóstico de la bacteriemia, disponibles para el clínico, para evaluar la magnitud del efecto de la adecuación del tratamiento de forma independiente en la mortalidad ajustado por todas las variables confusoras.

En el modelo estimativo se incluyeron características basales de los pacientes, condiciones clínicas que preceden a la bacteriemia, variables relacionadas directamente con la gravedad y el foco de la bacteriemia. En el modelo inicial, se introdujeron como posibles variables de confusión: edad, hipoalbuminemia, Índice de Charlson  $\geq 3$ , inicio shock, índice de Pitt  $\geq 3$ , el foco respiratorio y el lugar de adquisición tanto nosocomial como asociada al sistema sanitario. En el modelo final, se quedaron como variables confusoras el inicio como shock y el foco respiratorio. Tras el modelo ajustado el tratamiento inadecuado incrementó el riesgo de muerte en 2,6 veces ajustado por la contribución en la mortalidad del foco respiratorio y la presentación como shock, (OR 2,65 (1,49; 4,71)  $p < 0,001$ ) (**Tabla 13, 14**)

**Tabla. 13** Multivariante modelo estimativo. Variables independientemente relacionadas con mortalidad a 7 días.

| Variable                               | Univariante<br>OR (95%) | p     | Multivariante<br>estimativo OR (95%) | p            |
|--|-------------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
| <b>Tto empírico inadecuado</b>         | 1,76 (1,07; 2,90)       | 0,025 | 2,22 (1,19; 4,13)                    | <b>0,012</b> |
| Edad                                   | 1,01 (1,00; 1,03)       | 0,029 | 1,01 (0,99; 1,03)                    | 0,068        |
| <b>Albúmina &lt; 2,5gr/dl</b>          | 3,77 (2,21; 6,40)       | 0,000 | 2,3 (1,22; 4,33)                     | <b>0,010</b> |
| Índice Charlson $\geq 3$               | 3(2; 4,5)               | 0,001 | 1,64(0,92; 2,92)                     | 0,093        |
| <b>Inicio Shock</b>                    | 7,49 (4,5; 12,39)       | 0,000 | 3,15 (1,27; 7,52)                    | <b>0,012</b> |
| <b>Índice Pitt <math>\geq 3</math></b> | 2 (1; 3)                | 0,000 | 3,26 (1,25; 8,51)                    | <b>0,016</b> |
| <b>Foco respiratorio</b>               | 6,94 (3,31-14,53)       | 0,000 | 5,52 (2,74; 11,12)                   | <b>0,000</b> |
| Adquisición nosocomial                 | 1,88 (0,96; 3,68)       | 0,063 | 1,57 (0,70; 3,48)                    | 0,267        |
| Adquisición ACS                        | 2,24 (1,14; 4,41)       | 0,019 | 1,47 (0,63; 3,41)                    | 0,366        |

**Tabla 14.** Modelo ajustado final.

| Asociación con mortalidad 7 días    | Modelo crudo OR (IC 95%)             | Modelo ajustado* OR (IC 95%)         |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Tto antibiótico empírico inadecuado | <b>1,76</b> (1,07; 2,90) $p = 0,025$ | <b>2,65</b> (1,49; 4,71) $p < 0,001$ |

\* ajustado x inicio shock y foco respiratorio.

En el modelo predictivo de mortalidad a 7 días incluimos igualmente características basales, condiciones clínicas del paciente que preceden a la bacteriemia, variables relacionadas directamente con la gravedad, el foco de la bacteriemia y etiología de alto riesgo.

Se introdujeron 8 variables asociadas estadísticamente con la mortalidad precoz en el modelo univariante. Hubo 6 variables independientes relacionadas con la mortalidad: el índice Charlson  $\geq 3$  incrementaba la mortalidad (OR 1,73 (0,98; 3,06)  $p=0,058$ ). El de mayor peso fue el foco respiratorio (OR 5,35 (2,67; 10,71)  $p<0,000$ ), mientras que la desnutrición grave (OR 2,49 (1,34; 4,61)  $p=0,004$ , el índice Pitt elevado (OR 3,03 (1,18; 7,77)  $p=0,021$ ) y la presentación como shock (OR 3,17 (1,32; 7,62)  $p=0,010$ ), triplicaban la mortalidad a 7 días. La etiología de alto riesgo al ajustar por otras variables no mostró una contribución independiente con la mortalidad. Sin embargo, el recibir tratamiento inadecuado seguía incrementando la mortalidad, multiplicando por 2,3 el riesgo de muerte a los 7 días (OR 2,34 (1,27; 4,32)  $p=0,006$ ) (**Tabla 15**)

**Tabla. 15** Multivariante modelo predictivo. Variables independientemente relacionadas con la mortalidad a 7 días.

| Variable                                   | Univariante<br>OR (95%) | p     | Multivariante<br>predictivo OR (95%) | p            |
|--|-------------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
| <b>Tto empírico inadecuado</b>             | 1,76 (1,07; 2,90)       | 0,025 | 2,34 (1,27; 4,32)                    | <b>0,006</b> |
| Edad                                       | 1,01 (1,00; 1,03)       | 0,029 | 1,01 1,00, 1,037)                    | <b>0,048</b> |
| <b>Albúmina &lt; 2,5gr/dl</b>              | 3,77 (2,21; 6,40)       | 0,000 | 2,49 (1,34; 4,61)                    | <b>0,004</b> |
| <b>Índice Charlson <math>\geq 3</math></b> | 3,00 (2,00; 4,50)       | 0,001 | 1,75 (0,99; 3,08)                    | <b>0,053</b> |
| <b>Inicio Shock</b>                        | 7,49 (4,5; 12,39)       | 0,000 | 3,17 (1,32;7,62)                     | <b>0,010</b> |
| <b>Índice Pitt <math>\geq 3</math></b>     | 2,00 (1,00; 3,00)       | 0,000 | 3,03 (1,18; 7,77)                    | <b>0,021</b> |
| <b>Foco respiratorio</b>                   | 6.94 (3,31-14,53)       | 0,000 | 5,35 (2,67; 10,71)                   | <b>0,000</b> |
| Etiología alto riesgo                      | 1.83 (1.11; 3.00)       | 0.016 |                                      |              |

| Variable                 | Multivariante predictivo<br>OR (95%) | P            |
|--------------------------|--------------------------------------|--------------|
| Tto empírico inadecuado  | 2,34 (1,27; 4,32)                    | <b>0,006</b> |
| Edad                     | 1,01 1,00, 1,037)                    | <b>0,048</b> |
| Albúmina < 2,5gr/dl      | 2,49 (1,34; 4,61)                    | <b>0,004</b> |
| Índice Charlson $\geq 3$ | 1,75 (0,99; 3,08)                    | <b>0,053</b> |
| Inicio Shock             | 3,17 (1,32;7,62)                     | <b>0,010</b> |
| Índice Pitt $\geq 3$     | 3,03 (1,18; 7,77)                    | <b>0,021</b> |
| Foco respiratorio        | 5,35 (2,67; 10,71)                   | <b>0,000</b> |

## **9. ANALISIS UNIVARIANTE DE LA MORTALIDAD A 30 DÍAS.**

### **9. 1 MORTALIDAD A 30 DÍAS SEGÚN SEXO, EDAD Y LUGAR DE ADQUISICIÓN**

De los 599 pacientes (2 pacientes se perdieron en la evolución) fallecieron a los 30 días del episodio de bacteriemia 135 pacientes (22,5%) que corresponden a 138 episodios de bacteriemia ya que 3 pacientes presentaron dos episodios de bacteriemia en menos de 30 días con fallecimiento tras el segundo episodio.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo. La edad media de los fallecidos fue de 76 años (DE15,8), mientras que la de los no fallecidos fue de 69 años (DE17,6) con  $p < 0,000$  (Tabla 1)

**Tabla 1** Mortalidad de los pacientes a 30 días según sexo y edad

|             | Éxitos 30 día<br>n/total (%) | No éxitos<br>30 días | OR<br>(IC 95%)    | p            |
|-------------|------------------------------|----------------------|-------------------|--------------|
| <b>Edad</b> | 76 (63; 83)                  | 69 (56; 80)          | 1,02 (1,00; 1,03) | <b>0,000</b> |
| <b>Sexo</b> |                              |                      |                   |              |
| Varón       | 85/409 (20,8)                | 324/409 (79,2)       | 1,08 (0,73; 1,59) | 0,680        |
| Mujer       | 53/272 (19,4)                | 219/272 (80,5)       |                   |              |



La mortalidad según el lugar de adquisición fue significativamente mayor en las bacteriemias nosocomiales (24%) y relacionadas con el sistema sanitario (23,4%) frente a las comunitarias (10,8%). Dentro de las nosocomiales fueron los servicios médicos los de mayor número de bacteriemias, pero la mayor mortalidad de forma significativa se registró en UCI (43,5%), servicios médicos (23,5%) y servicios quirúrgicos (15,3%). Dichas diferencias en la mortalidad a los 30 días fueron significativas al compararlas, de manera que la adquisición en el hospital y la relacionada con el sistema sanitario triplicaban el riesgo de mortalidad a los 30 días comparada con las comunitarias (OR 2,61 (1,52; 4,49) (OR 2,51 (1,43; 4,38))  $p<0,001$ ), respectivamente La adquisición en la UCI multiplicaba por 2,5 la mortalidad a 30 días comparada con la mortalidad en salas médicas (OR 2,51 (1,20; 5,23)  $p=0,014$ ) (**Tabla 2**)

**Tabla 2** Mortalidad de los pacientes a 30 días según sexo y edad

| Lugar de adquisición | Éxito 30 días<br>n/total (%) | OR (IC95%)               | p            |
|----------------------|------------------------------|--------------------------|--------------|
| Comunitaria          | 20/184 (10,8)                | Ref.                     |              |
| ACS                  | 53/226 (23,4)                | <b>2,51</b> (1,43; 4,38) | <i>0,001</i> |
| Nosocomial           | 65/269 (24,1)                | <b>2,61</b> (1,52; 4,49) | <i>0,001</i> |
| Médica               | 36/153 (23,5)                | Ref.                     |              |
| Quirúrgica           | 12/78 (15,3)                 | 0,79 (0,28; 1,21)        | <i>0,152</i> |
| UCI                  | 17/39 (43,5)                 | <b>2,51</b> (1,20; 5,23) | <i>0,014</i> |

## 9. 2. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD A 30 DÍAS

Dentro de los factores de riesgo en relación con la comorbilidad del paciente, sí que se observaron variables relacionadas con la mortalidad. El presentar comorbilidad globalmente se relacionaba con un incremento de casi 6 veces más de muerte con respecto a los pacientes sin comorbilidad (OR 5,56 (2,21; 13,97)  $p<0,000$ ). La desnutrición grave (albúmina  $\leq 2,5$ gr/dl) y la moderada con albúmina  $\leq 3,5$ gr/dl quintuplicaba y triplicaba el riesgo de

muerte a los 30 días tras la bacteriemia con diferencia significativa. Los pacientes que presentaban insuficiencia cardiaca congestiva (OR 2,19 (1,41;3,42)  $p<0,000$ ), cirrosis (OR 2,19 (1,41;3,42)  $p=0,041$ ) e insuficiencia renal crónica duplicaban el riesgo de muerte (OR 2,19 (1,41;3,42)  $p=0,028$ ). El deterioro cognitivo o enfermedad cerebrovascular incrementaba el riesgo 1,6 veces ( $p=0,015$ ). Ni la DM ni la presencia de neoplasia de órgano sólido ni la bronconeumopatía crónica, aunque si presentaron mayor mortalidad no mostraron una relación significativa. (**Tabla 3**)

**Tabla 3** Factores predisponentes y mortalidad a 30 días.

| Factor predisponente          |    | EXITUS 30 días<br>n/ total ( %) | OR<br>( IC 95%)           | p            |
|-------------------------------|----|---------------------------------|---------------------------|--------------|
| <b>Comorbilidad</b>           | Si | 133/ 582 (13)                   | <b>5,56</b> (2,21; 13,97) | <i>0,000</i> |
|                               | no | 5 / 99 (4)                      |                           |              |
| <b>Insuficiencia renal</b>    | Si | 28 /98 (29)                     | <b>2,19</b> (1,41;3,42)   | <i>0,028</i> |
|                               | no | 110/583 (19 )                   |                           |              |
| Diabetes Mellitus             | Si | 35 / 147 (14.1 )                | 1,30 (0,84; 2,01)         | <i>0,232</i> |
|                               | no | 103 /533 (11)                   |                           |              |
| Diálisis                      | Si | 6 /34 (17,6)                    | 0,83 (0,33; 2,06)         | <i>0,697</i> |
|                               | no | 132/ 647 (20,4)                 |                           |              |
| <b>Insuficiencia Cardiaca</b> | Si | 38/118 (32,2)                   | <b>2,19</b> (1,41; 3,42)  | <i>0,000</i> |
|                               | no | 100/563 (17,7)                  |                           |              |
| <b>Cirrosis</b>               | Si | 13 /39 (33,3)                   | <b>2,04</b> (1,03; 4,13)  | <i>0,041</i> |
|                               | no | 125/ 641 (19,5)                 |                           |              |
| Neoplasia                     | Si | 43/ 210 (20,4)                  | 1,01 (0,68; 1,52)         | <i>0,927</i> |
|                               | no | 95/471 (20,17)                  |                           |              |
| Neoplasia sólida              | Si | 37/154 (24,03)                  | 1,33 (0,86; 2,04)         | <i>0,188</i> |
|                               | no | 101/527 (19,1)                  |                           |              |
| Neoplasia hematológica        | Si | 7/58 (12,1)                     | 0,21 (0,22; 1,16)         | <i>0,109</i> |
|                               | no | 132/622 (21)                    |                           |              |
| EPOC                          | Si | 22/83 (26,5)                    | 1,49 (0,88; 2,54)         | <i>0,133</i> |
|                               | no | 116/598 (19,4)                  |                           |              |
| ACV/Demencia                  | Si | 42/154(27,7)                    | <b>1,68</b> (1,10;2,55)   | <i>0,015</i> |
|                               | no | 96/527(18,2)                    |                           |              |
| <b>Albúmina &lt; 3.5gr/dl</b> | Si | 108/423 (25,5)                  | <b>3,20</b> (1,99; 5,14)  | <i>0,000</i> |
|                               | no | 24/248 (9.6)                    |                           |              |

|                                   |    |               |                          |       |
|-----------------------------------|----|---------------|--------------------------|-------|
| <b>Albúmina<br/>&lt; 2.5gr/dl</b> | Si | 50/107 47,6)  | <b>5,37</b> (3,42; 8,42) | 0,000 |
|                                   | no | 81/560 (14,4) |                          |       |

Dentro de las variables incluidas en el grupo de inmunodepresión, la neutropenia y el uso de corticoides presentaron mayor mortalidad a 30 días sin diferencias significativas. Ni el trasplante en general, ni el uso de quimioterapia o inmunosupresores en el último mes mostraron relación significativa con la mortalidad. El SIDA se asoció con la mortalidad de forma significativa, aunque la representación en nuestra muestra era muy escasa (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Comorbilidad e inmunodepresión y mortalidad a 30 días.

| Factor predisponente        |    | Éxito 30 días<br>n/ total ( %) | OR<br>( IC 95%)          | p     |
|-----------------------------|----|--------------------------------|--------------------------|-------|
| Trasplante                  | Si | 7/63 (11,1)                    | 0,46 (0,20; 1,04)        | 0,063 |
|                             | no | 131/618 (21,2)                 |                          |       |
| Inmunodepresión             | Si | 21/ 148 (21,6)                 | 1,11 (0,71;1,73)         | 0,643 |
|                             | no | 106 /533 (19,8)                |                          |       |
| SIDA                        | Si | 4 /8 (50)                      | 4,02(0,99; 16,29)        | 0,051 |
|                             | no | 134/673 (19,9 )                |                          |       |
| Corticoides                 | Si | 19/68 (28 )                    | <b>1,60</b> (0,91; 2,83) | 0,099 |
|                             | no | 119/613 (19,4)                 |                          |       |
| Neutropenia                 | Si | 10 /42 (24)                    | 1,24 (0,59;2,60)         | 0,556 |
|                             | no | 128/ 639 (20,3 )               |                          |       |
| Quimioterapia último mes    | Si | 11/68 (16,1)                   | 0,73 (0,37; 1,44)        | 0,378 |
|                             | no | 127/613 (20,7)                 |                          |       |
| Inmunosupresores último mes | Si | 12/ 77 (16)                    | 0,70 (0,36; 1,33)        | 0,280 |
|                             | no | 126/604 (21)                   |                          |       |

Dentro de los factores extrínsecos del paciente relacionados o tras antecedente de contacto con el sistema sanitario, sí se encontraron variables relacionadas con la mortalidad. El paciente institucionalizado en residencia o centro de cuidados socio-sanitario se relacionaba con una mortalidad 3 veces mayor que aquellos que no estaban institucionalizados (OR 2,81

(1,83; 4,29)  $p<0,000$ ). El presentar nutrición parenteral en el momento de la bacteriemia duplicaba el riesgo de muerte (2,19 (1,41;3,42)  $p=0,012$  y el presentar soporte ventilatorio lo triplicaba (OR 3,10 (1,51; 6,36))  $p=0,012$ . El recibir tratamiento empírico inadecuado duplicaba el riesgo de mortalidad a 30 días (OR 2,3 (1,58; 3,52))  $p<0,000$ ) con respecto a los pacientes que recibían tratamiento antibiótico adecuado (**Tabla 5**)

**Tabla 5** Factores relacionados de algún modo con el sistema sanitario y mortalidad a 30 días.

| Factor predisponente                               |          | EXITUS 30 días<br>n/ total ( %)  | OR<br>(IC 95%)           | p     |
|--|----------|----------------------------------|--------------------------|-------|
| Cirugía 30 días previos                            | Si<br>no | 15/82 (18,3)<br>123/599 (20,5)   | 0,86 (0,47; 1,56)        | 0,636 |
| <b>Residencia</b>                                  | Si<br>no | 46/128 (36%)<br>92/553 (16,6)    | <b>2,81</b> (1,83; 4,29) | 0,000 |
| <b>Nutrición parenteral</b>                        | Si<br>no | 19/ 57 (33,3)<br>119 /624 (19,1) | <b>2,19</b> (1,41;3,42)  | 0,012 |
| Ingreso 90 días previos                            | Si<br>no | 49/214 (22,9)<br>89/467 (19,1 )  | 1,26 (0,85; 1,86)        | 0,248 |
| <b>Ventilación mecánica</b>                        | Si<br>no | 14/33 (42,4 )<br>124/647 (19,1)  | <b>3,10</b> (1,51; 6,36) | 0,002 |
| Catéter central                                    | Si<br>no | 37 /178 (21 )<br>101/503 (20 )   | 1,04 (0,68; 1,59)        | 0,840 |
| Sonda vesical                                      | Si<br>no | 34/133 (25,5)<br>104/548 (19)    | 1,46 (0,94; 2,28)        | 0,091 |
| Antibioterapia previa                              | Si<br>no | 36/154 (23,3)<br>102/526 (19,3)  | 1,26 (0,82; 1,95)        | 0,280 |
| Procedimiento previo                               | Si<br>no | 20/99 (20,2)<br>118/582 (230,3)  | 0,99 (0,58; 1,69)        | 0,987 |
| <b>Tratamiento antibiótico empírico inadecuado</b> | Si<br>no | 54/170 (31,7)<br>84/511 (16,4)   | <b>2,3</b> (1,58; 3,52)  | 0,000 |

### 9. 3 INDICES PRONÓSTICOS

El índice de Charlson y la clasificación de McCabe-Jackson están estrechamente relacionados con la mortalidad a 30 días. La mediana del índice de Charlson en los fallecidos por cualquier causa fue de 3 (2,00; 5,00) frente a 2 (1,00; 3,00) en los no fallecidos ( $p<0,000$ ). La categoría 1 y 2 de la clasificación de McCabe también presentan mayor mortalidad que la categoría 3, la mortalidad se quintuplica con la categoría 1  $p<0,000$  y se duplica con la categoría 2 comparada con la enfermedad no fatal  $p<0,001$ . (Tabla 6)

**Tabla 6** Indices pronósticos comorbilidad y mortalidad a 30 días

| Comorbilidad       | Mortalidad 30 días n/total (%) | No mortalidad 30 días n/total (%) | OR (IC95%)               | p            |
|--------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------|
| Índice de Charlson | 3,00 (2,00; 5,00)              | 2,00 (1,00; 3,00)                 | <b>1,23</b> (1,13; 1,35) | <i>0,000</i> |
| McCabe-Jackson     |                                |                                   |                          |              |
| Categoría 3        | 61/398 (15,3)                  | 77/283 (27,2)                     | Ref.                     |              |
| Categoría 2        | 58/246 (23,6)                  | 80/435 (18,4)                     | <b>1,77</b> (1,18; 2,66) | <i>0,005</i> |
| Categoría 1        | 21/43 (48,8)                   | 117/638 (18,3)                    | <b>5,3</b> (2,77; 10,38) | <i>0,000</i> |

La gravedad de los episodios de bacteriemia se asoció estrechamente con la mortalidad a 30 días (tabla 7). La mediana del índice de Pitt en los pacientes fallecidos fue de 1(1,00; 3,00) siendo de 0 en los supervivientes  $p<0,000$ . (Tabla 7)

**Tabla 7.** Indices pronósticos de gravedad y mortalidad a 30 días.

| Indices pronósticos | Éxito 30 días     | No éxito 30 días | OR (IC 95%)              | p            |
|---------------------|-------------------|------------------|--------------------------|--------------|
| Índice de Pitt      | 1,00 (1,00; 3,00) | 0 (0; 1,00)      | <b>1,84</b> (1,60; 2,11) | <i>0,000</i> |
| SOFA                | 4,00 (2,00; 7,00) | 1,00(0; 2,00)    | <b>1,41</b> (1,31; 1,51) | <i>0,000</i> |

La presentación como sepsis (27,3% frente a 10%), sepsis grave (mediana SOFA 4(2,00; 7,00) frente SOFA 1(0; 2,00) comparando pacientes fallecidos de los que sobrevivieron, tuvo una relación muy estrecha con la probabilidad de muerte. La presentación como shock séptico incrementó el riesgo de muerte más de 5,7 veces (OR 5,76(1,75; 4,31)  $p<0,000$ ). La mortalidad también se relacionó con la necesidad de ingreso en UCI con (OR 2,75(1,75; 4,31)  $p<0,000$ . (**Tabla 8**)

**Tabla 8.** Gravedad en la presentación de bacteriemias y mortalidad a 30 días

| Gravedad      | Éxito 30 días<br>n / total (%) | OR ( IC 95%)             | p     |
|---------------|--------------------------------|--------------------------|-------|
| Inicio sepsis |                                |                          |       |
| Si            | 110/ 403 (27,3)                | <b>3,35</b> (2,14; 5,24) | 0,000 |
| No            | 28 / 278 (10,1)                |                          |       |
| Inicio Shock  |                                |                          |       |
| Si            | 55/111 (49,5)                  | <b>5,76</b> (3,71; 8,93) | 0,000 |
| No            | 83/57 (14,5)                   |                          |       |
| Ingreso UCI   |                                |                          |       |
| Si            | 39/107 (36,4)                  | <b>2,75</b> (1,75; 4,31) | 0,000 |
| No            | 99/574 (17,2)                  |                          |       |

## 9. 4 ORIGEN Y MORTALIDAD A 30 DÍAS

Con respecto al origen de la bacteriemia, la mayor mortalidad fue en los pacientes cuya bacteriemia se originó en un foco respiratorio (44%) y desconocido (27%). La infección endovascular tuvo alta mortalidad, aunque el número de episodios en nuestra serie era muy escaso. Por contra el foco urinario y en relación con el catéter fueron los focos en los que detectó menor mortalidad. Para calcular la medida del efecto, se usó como referencia la bacteriemia de foco urinario por ser la de mayor número de episodios. Como resultado, los

tipos de bacteriemia con mayor mortalidad fueron la bacteriemia de origen desconocido y las secundarias a foco respiratorio e infecciones endovasculares, con OR 2,85(1,55; 5,26), OR2,75(1,75; 4,31) y OR7,65 (2,58; 22,64), respectivamente  $p<0,000$ . (Tabla 9)

**Tabla 9.** Origen de las bacteriemias y mortalidad a 30 días.

| Origen                | Éxito 30 días/<br>Total ( %) | OR (IC 95%)               | p            |
|-----------------------|------------------------------|---------------------------|--------------|
| Urinario              | 20/173 (11,2)                | 1.0 (ref.)                |              |
| Abdominal             | 22/145 (15,1)                | 1,36 (0,71; 2,62)         | 0,345        |
| <b>Desconocido</b>    | 34/125 (27,2)                | <b>2,85</b> (1,55; 5,26)  | <b>0,001</b> |
| Catéter               | 10/88 (11,3)                 | 0,98 (0,43; 2,19)         | 0,962        |
| <b>Respiratorio</b>   | 29/66 (43,9)                 | <b>2,75</b> (1,75; 4,31)  | <b>0,000</b> |
| Endocarditis          | 8/16 (50)                    | <b>7,65</b> (2,58; 22,64) | <b>0,000</b> |
| Osteoarticular        | 2/10 (20)                    | 1,91 (0,37; 9,64)         | 0,432        |
| Piel y partes blandas | 8/28 (28,5)                  | 3,06 (1,19; 7,85)         | 0,020        |
| Otros                 | 5/30 (16,6)                  | 1,53 (0,52; 4,44)         | 0,435        |

## 9. 5 ETIOLOGÍA BACTERIEMIA Y MORTALIDAD A 30 DÍAS.

En la mortalidad a 30 días los microorganismos grampositivos presentaron mayor mortalidad que los microorganismos gramnegativos.

*S. aureus* fue el único microorganismo que mostró asociación estadísticamente significativa con la mortalidad a 30 días. *S. pneumoniae*, *Kebsiella spp*, *Serratia spp*, y los microorganismos anaerobios se asociaron con mayor mortalidad sin diferencias significativas. (Tabla 10)

**Tabla 10.** Etiología de las bacteriemias y mortalidad a 30 días.

| Etiología             | Mortalidad 30 días | OR (IC 95%)              | p            |
|-----------------------|--------------------|--------------------------|--------------|
|                       | n (%)              |                          |              |
| Gram positivos        | 62(21,9)           | 1,18(0,81; 1,73)         | 0,368        |
| <b>S. aureus</b>      | 31 (30,1)          | <b>1,89</b> (1,18; 3,03) | <b>0.008</b> |
| SCN                   | 8 (19,05)          | 0,92 (0,41; 2,03)        | 0.840        |
| <i>S. pneumoniae</i>  | 7 (28)             | 1,55 (0,63; 3,80)        | 0.331        |
| Enterococcus spp      | 9 (15)             | 0,67 (0,32; 1,40)        | 0.291        |
| Otros                 | 8 (13,3)           | 0,58 (0,26; 1,25)        | 0.166        |
| <b>Gram negativos</b> | 78(19,3)           | 0,86(0,59; 1,26)         | 0,453        |
| E. coli               | 35 (16,9)          | 0,673 (0,47; 1,11)       | 0.151        |
| Klebsiella spp        | 25 (25,5)          | 1,42 (0,86; 2,34)        | 0.164        |
| Enterobacter spp      | 0 (0)              |                          |              |
| Serratia spp          | 4 (36,3)           | 2,28 (0,65; 7,92)        | 0.192        |
| Pseudomona aeruginosa | 7 (23,3)           | 1,20 (0,50; 2,87)        | 0.669        |
| Acinetobacter spp     | 1 (20)             | 0,98 (0,10; 8,87)        | 0.988        |
| Otros                 | 7 (20,2)           | 0,71 (0,31; 1,62)        | 0.418        |
| <b>Anaerobios</b>     | 5 (31,2)           | 1,81 (0,62; 5,32)        | 0,275        |
| Bacteroides           | 3 (25)             | 1,31 (0,35; 4,93)        | 0.681        |
| Clostridium           | 2 (50)             | 3,97 (0,55; 28,49)       | 0.169        |
| <b>Polimicrobiana</b> | 11 (24,4)          | 1,29 (0,63; 2,62)        | 0.471        |

En cuanto a la asociación de la resistencia a los antibióticos con la mortalidad tardía, se observó un aumento significativo de la mortalidad en las bacteriemias por *S. aureus* con resistencia a meticilina frente a *S. aureus* meticilin sensible (46,5% vs18,3%) cuatriplicando el riesgo de mortalidad a 30 días OR3,87 (1,59; 9,40)  $p=0,003$  y en aquellas por enterobacterias productoras  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido incrementaban el riesgo OR 3,79 (2,04; 7,05)  $p<0,000$ . (Tabla 11)



**Tabla 11.** Patrón de resistencias y mortalidad a 30 días.

| Patrón de resistencias | Éxitos 30días<br>n/total (%) | OR<br>OR(IC 95%)         | p            |
|------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------|
| S. Aureus              | 31/103 (30,1)                |                          |              |
| SAMS                   | 11/60 (18,3)                 |                          |              |
| SAMR                   | 20/43 (46,5)                 | <b>3,87</b> (1,59; 9,40) | <i>0,003</i> |
| Enterobacterias        |                              |                          |              |
| BLEEs                  | 25/63 (39,6)                 | <b>3,79</b> (2,04; 7,05) | <i>0,000</i> |
| no BLEEs               | 35/237(14,7)                 |                          |              |
| Enterobacterias        |                              |                          |              |
| Multirresistente       | 5 /15 (33,3)                 | 2,09 (0,69; 6,33)        | <i>0,188</i> |
| No multirresistente    | 71/369 (19,2)                |                          |              |

## **10. MULTIVARIANTE DE MORTALIDAD A 30 DÍAS**

En el modelo estimativo se incluyeron características basales de los pacientes, condiciones clínicas que preceden a la bacteriemia, variables relacionadas directamente con la gravedad y el foco de la bacteriemia. En el modelo inicial, se introdujeron como posibles variables de confusión: edad, hipoalbuminemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis, inmunodepresión, ingreso en UCI, Índice de Charlson  $\geq 3$ , inicio shock, índice de Pitt  $\geq 3$ , el foco respiratorio, el lugar de adquisición tanto nosocomial como asociada al sistema sanitario y el tratamiento antibiótico empírico inadecuado. En el modelo final, se quedaron como variables confusoras el inicio como shock, el foco respiratorio y el lugar de adquisición nosocomial y asociada a cuidados sanitarios. Tras el modelo ajustado el tratamiento inadecuado triplicaba el riesgo de mortalidad a 30 días ajustando por contribución en la mortalidad del foco respiratorio, el lugar de adquisición y la presentación como shock (OR 3,03 (4,14; 11,08)  $p < 0,000$ ). (Tabla 12)

**Tabla 12.** Análisis multivariante de mortalidad a 30 días. Modelo estimativo final

| Asociación con mortalidad 30 días   | Modelo crudo OR (IC 95%)   | Modelo ajustado* OR (IC 95%) |
|-------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Tto antibiótico empírico inadecuado | 2,3 (1,58; 3,52) $p=0,000$ | 3,03 (4,14; 11,08) $p=0,000$ |

\* ajustado x inicio shock, foco respiratorio y lugar de adquisición nosocomial y ACS

En el modelo predictivo de mortalidad a 30 días incluimos igualmente características basales, condiciones clínicas del paciente que preceden a la bacteriemia, variables relacionadas directamente con la gravedad, el foco de la bacteriemia y etiología de alto riesgo.

Se introdujeron 14 variables asociadas estadísticamente en el modelo univariante con la mortalidad y otras con relevancia clínica. (Tabla 13)

Hubo 6 variables independientes relacionadas con la mortalidad: La edad, el índice de Charlson, la Insuficiencia cardiaca congestiva multiplicaba por 1,7 la mortalidad a 30 días ( $p=0,047$ ). El inicio como shock quintuplicaba la mortalidad (OR 5,08(2,98; 8,68)  $p<0,000$ ), la desnutrición cuatuplicaba la mortalidad (OR 4,45(2,65; 7,47)  $p<0,000$ ), mientras que el foco respiratorio triplicaba la mortalidad (OR 3,12 (1,62; 6,02)  $p<0,001$ ). La etiología de alto riesgo al ajustar por otras variables no mostraba asociación independiente con la mortalidad. Sin embargo, el recibir terapia empírica inapropiada seguía incrementando la mortalidad (OR 3,22 (1,98; 5,22)  $p<0,000$ ). (Tabla 14)

**Tabla 13.** Análisis multivariante de mortalidad a 30 días. Modelo predictivo

| Variable asociada a mortalidad a 30 días | Univariante<br>OR (95%)  | p     | Multivariante predictivo<br>OR (95%) | p     |
|--|--------------------------|-------|--------------------------------------|-------|
| Tto empírico inadecuado                  | 2,3 (1,58; 3,52)         | 0,000 | 2,9 (1,76; 2,90)                     | 0,000 |
| Edad                                     | 1,02 (1,00; 1,03)        | 0,000 | 1,02 (1,01; 1,04)                    | 0,002 |
| Albúmina < 2,5gr/dl                      | <b>5,37</b> (3,42; 8,42) | 0,000 | 3,87 (2,26; 6,61)                    | 0,000 |
| Índice Charlson $\geq 3$                 | 3,00 (2,00; 5,00)        | 0,000 | 1,25 (0,92; 1,70)                    | 0,143 |
| Inicio Shock                             | <b>5,76</b> (3,71; 8,93) | 0,000 | 5,57 (2,01; 15,42)                   | 0,001 |
| Índice Pitt $\geq 3$                     | <b>1,84</b> (1,60; 2,11) | 0,000 | 1,52 (0,62; 3,69)                    | 0,352 |
| Foco respiratorio                        | <b>2,75</b> (1,75; 4,31) | 0,000 | 2,85 (1,40; 5,80)                    | 0,004 |
| Adquisición nosocomial                   | <b>2,61</b> (1,52; 4,49) | 0,001 | 1,68 (0,88; 3,20)                    | 0,110 |
| Adquisición ACS                          | <b>2,51</b> (1,43; 4,38) | 0,001 | 1,44 (0,72; 2,86)                    | 0,293 |
| Ingreso UCI                              | <b>2,75</b> (1,75; 4,31) | 0,000 | 0,66 (0,27; 1,61)                    | 0,373 |
| IRC                                      | <b>2,19</b> (1,41;3,42)  | 0,028 | 1,27 (0,67; 2,38)                    | 0,452 |
| ICC                                      | <b>2,19</b> (1,41;3,42)  | 0,000 | 1,64 (0,93; 2,89)                    | 0,085 |
| Cirrosis                                 | <b>2,04</b> (1,03; 4,13) | 0,041 | 1,54 (0,63; 3,74)                    | 0,333 |
| Inmunodepresión                          | 1,11 (0,71;1,73)         | 0,643 | 1,51 (0,82; 2,78)                    | 0,179 |
| Germen de alto riesgo                    |                          |       | 1,35 (0,81; 2,27)                    | 0,246 |

**Tabla 14.** Modelo predictivo final de mortalidad a 30 días

| Variable asociada mortalidad 30 días        | Modelo predictivo final<br>OR (IC 95%) | p            |
|---|--|--------------|
| Tratamiento antibiótico empírico inadecuado | <b>3,22</b> (1,98; 5,22)               | <i>0,000</i> |
| Edad  | <b>1,02</b> (1,00; 1,03)               | <i>0,003</i> |
| Índice Charlson                             | <b>1,45</b> (1,10; 1,91)               | <i>0,008</i> |
| ICC   | <b>1,73</b> (1,00; 2,99)               | <i>0,047</i> |
| Albúmina < 2,5gr/dl                         | <b>4,45</b> (2,65; 7,47)               | <i>0,000</i> |
| Inicio shock                                | <b>5,08</b> (2,98; 8,68)               | <i>0,000</i> |
| Foco respiratorio                           | <b>3,12</b> (1,62; 6,02)               | <i>0,001</i> |

## DISCUSIÓN

La bacteriemia es un fenómeno frecuente en los pacientes graves, con una incidencia en aumento y con mortalidad que varía desde el 21% al 56%, particularmente si se asocia con sepsis grave o shock séptico.

La administración de antimicrobianos es vital ante la sospecha de infección grave. Actualmente en la era creciente de resistencias a los antibióticos, la prescripción reiterada e indebida de un antibiótico podría favorecer el desarrollo de resistencias que condicionan el tratamiento de futuros pacientes. La elección empírica es, por tanto, un desafío creciente. Por otra parte, la estimación de la idoneidad de la terapia empírica en la mortalidad por bacteriemia se basa en estudios observacionales y no ensayos controlados por motivos éticos. Es fundamental en el estudio multivariante ajustar por todas las variables de confusión que influyen en la mortalidad como la gravedad del episodio (1).

Existe gran información a cerca del pronóstico de la bacteriemia, la mayoría, en poblaciones de pacientes con características específicas o episodios debidos a determinados microorganismos por lo que la información obtenida podría no ser aplicable a la población general no seleccionada. El presente trabajo ha incluido todos los episodios de bacteriemia significativa en adultos, durante el periodo de estudio analizando la asociación entre la idoneidad del tratamiento empírico y la mortalidad de los pacientes precoz y tardía por bacteriemia, ajustando en el análisis multivariante por todas aquellas variables de confusión que influyen en el pronóstico de la bacteriemia.

Nuestros resultados muestran que el tratamiento antibiótico empírico inadecuado se asocia de forma independiente con la mortalidad del paciente tanto precoz como tardía tras ajustar por la gravedad.

## **1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIA**

Aunque no es el objeto principal de nuestro estudio, describimos brevemente las características de nuestra población.

Se incluyeron en el estudio 684 episodios de bacteriemia, de los cuales el 39,6% fueron nosocomiales, el 33% ACS y el 27% comunitarios. Las bacteriemias ACS se presentaron mayoritariamente en pacientes que habían precisado ingreso en los meses previos y más de la mitad estaban institucionalizados en una residencia de ancianos, además se trataba de pacientes de mayor edad comparados con las bacteriemias nosocomiales y comunitarias.

Las patologías de base más frecuentes fueron la diabetes mellitus, el deterioro funcional secundario a deterioro cognitivo o patología vascular cerebral y la presencia de neoplasia sólida, llamaba la atención que más del 50% presentaran desnutrición moderada.

En nuestra serie la presencia de neoplasia e insuficiencia renal crónica, eran más frecuentes en bacteriemias nosocomiales y ACS comparadas con la adquisición comunitaria, y en ACS fueron más prevalentes los pacientes sometidos a hemodiálisis, explicado porque la necesidad de acudir al hospital para realizar diálisis es una de las condiciones que define la adquisición relacionada con el sistema sanitario. La comorbilidad, expresada por el índice de Charlson fue similar en las bacteriemias nosocomiales y ACS, y mayor que en las comunitarias.

Una tercera parte de los pacientes habían ingresado en los últimos 3 meses y el 20% habían recibido antibioterapia previamente. En los pacientes con bacteriemia relacionada con el sistema sanitario el 25% portaban catéter central y el 14% habían recibido tratamiento antibiótico previamente comparado con las bacteriemias comunitarias donde catéter portaba el 1% y un 7% habían recibido antibioterapia en las últimas semanas.

El origen de la bacteriemia más frecuente en nuestra cohorte fue el urinario (25,4%) abdominal (21,8%), desconocido (18,3%) y catéter (12,8%).

Los microorganismos aislados más frecuentemente fueron los gramnegativos (58,8%) seguido de grampositivos (39%, por orden de frecuencia *E. coli* (29%), *Klebsiella spp* (14%), *S. aureus* (12%) y *Enterococcus spp* (8,5%). Varios estudios recientes ponen de manifiesto hallazgos similares a los nuestros, con un aumento creciente en las infecciones por gramnegativos y un descenso en las bacteriemias por grampositivos. En ellos, los microorganismos responsables más frecuentemente involucrados fueron *E. coli*, *S. pneumoniae* y *S. aureus* (19,30,31,44).

En nuestra población, en las bacteriemias nosocomiales el foco más frecuente fue el desconocido, seguido del catéter y el microorganismo más prevalente fue *S. aureus*. Hallazgos similares fueron encontrados en una serie reciente multicéntrica española dónde las bacteriemias nosocomiales fueron también las más frecuentes y el foco de la bacteriemia más prevalente fue el desconocido y el catéter. En esta serie Rodríguez-Baño *et al.* (42) encontraron que SCN fue el microorganismo aislado más frecuente. En las bacteriemias relacionadas con el sistema sanitario al igual que en nuestros datos, en la cohorte de Rodríguez-Baño *et al.* y en la de Vallés *et al.* el foco más frecuente fue el urinario y el microorganismo *E. coli* (42,49).

En nuestro estudio se aislaron 65 cepas de enterobacterias productoras de b-lactamasa de espectro ampliado, más de la mitad fueron de adquisición ACS, la tercera parte nosocomiales y el 14% (9) fueron comunitarias. En el estudio de Rodríguez-Baño *et al.* la tasa de aislamientos de enterobacterias productoras de b-lactamasas de espectro extendido fueron similares en adquisición nosocomial, ACS y comunitarias (4% vs 3% vs 3%, respectivamente). Nuestros datos muestran en el análisis univariante que los factores más

frecuentes asociados a la producción de BLEE fueron el proceder de una residencia (49%), hospitalización previa (47%) y el catéter urinario (27%). El 36,5% habían recibido tratamiento antibiótico previo y el foco más frecuente fue el urinario (54%).

Hallamos 43 bacteriemias por SAMR, el 50% ACS, el 44% fueron nosocomiales y el 7% (3 episodios) comunitarias. Hallazgos similares a los encontrados por Vallés *et al.* con 32% de bacteriemias por SAMR ACS, aunque ellos encontraron similares proporciones para comunitarias y nosocomiales (4% vs 5,7% respectivamente) (49). Sin embargo, estos resultados contrastan con los hallados por Rodríguez-Baño *et al.* donde la mayor proporción de SAMR aislados fueron nosocomiales 24 episodios (5%) y 6 episodios fueron asociados a cuidados sanitarios (3%), no encontraron ningún aislamiento en la comunidad (42). Nuestros resultados muestran que las bacteriemias por SAMR en más del 60% habían ingresado previamente, un 40% procedían de residencias de ancianos, un 30% portaban un catéter central y en el 28% habían recibido antibioterapia previamente. El foco más frecuente fue el catéter seguido del desconocido y el foco cutáneo.

No encontramos diferencias en cuanto a la gravedad clínica mediante el índice de Pitt ni el número de órganos afectados al diagnóstico de la bacteriemia medido por la Escala de evaluación de la disfunción orgánica secuencial en la sepsis (SOFA).

En el presente estudio y a lo largo de 18 meses 1 paciente de cada 10 presentaron bacteriemia recurrente. El 60,9% fueron nosocomiales y el 39% ACS. La terapia empírica inadecuada fue del 22,7%. La mortalidad de los pacientes que presentaron bacteriemia recurrente fue del 27% mayor que la mortalidad de la población global que fue del 22,5%. La tasa de tratamiento empírico inadecuado en los episodios de bacteriemia recurrente que fallecieron fue mayor que en los que sobrevivieron significativamente (45% vs 15,2%). Gradel *et al.* en un estudio poblacional danés reciente, evaluó el impacto de la terapia empírica adecuada en las recurrencias y en la mortalidad en 6483 pacientes durante 1 año, en

su serie el 11% presentaron recurrencias, de ellos fallecieron el 50%. El 50% fueron ACS y el 30% nosocomiales. La mortalidad a los 30 días fue del 17 vs 15% en los pacientes tratados de forma inadecuada y adecuada, respectivamente. Al año la mortalidad fue significativamente mayor en los tratados de forma inapropiada comparado con los pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico adecuado (31% vs 22%). Los autores concluyeron que la terapia adecuada inicial se asocia a menor incidencia de recurrencias y menor mortalidad a largo plazo, pero no a 30 días de la bacteriemia (109).

## **2. ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO INADECUADO.**

Nuestro resultados muestran una tasa de terapia empírica inadecuada del 25%, otros estudios previos hallaron tasas del 20% al 50%, en función de la población estudiada (3,5,6,8,95,108,111)

Previamente ha sido demostrado que el tratamiento empírico inadecuado se asocia con alta tasa de mortalidad en pacientes críticos (2,8,9) en bacteriemias nosocomiales y comunitarias (3,5,6,12,69,98), así como en bacteriemias por patógenos concretos (10,11,13–15,17,101).

La identificación de los factores asociados con la idoneidad de la terapia empírica es fundamental.

En nuestra población, como otros autores han demostrado la edad, no se asoció con la adecuación del tratamiento empírico (5,111). Las bacteriemias nosocomiales fueron de forma significativa más frecuentemente manejadas de forma inadecuada, por el contrario, en las comunitarias era más probable recibir tratamiento adecuado. No



encontramos diferencias en cuanto a la idoneidad del tratamiento en las bacteriemias ACS. La adquisición nosocomial multiplicaba por 3,4 veces la probabilidad de recibir tratamiento antibiótico empírico inadecuado y la bacteriemia ACS implicaba una probabilidad 1,8 veces mayor de ser tratada de forma inadecuada, ambas cuando se comparaba con las comunitarias. Donald *et al.* en su población encontró resultados similares, las bacteriemias nosocomiales multiplicaban por 5 veces la probabilidad de manejo con terapia inadecuada y las ACS triplicaban la probabilidad, con respecto a las comunitarias (108). Retamar *et al.* en su cohorte con una tasa de terapia inadecuada similar a nuestra serie (25%) hallaron mayor frecuencia de terapia inadecuada en las bacteriemias nosocomiales y no encontraron diferencias en cuanto a la idoneidad de la terapia inicial empírica entre las bacteriemias comunitarias ni ACS (5). Grosman *et al.* también encontró mayor frecuencia de terapia inadecuada inicial en las bacteriemias ACS, la tasa de terapia inadecuada fue más baja (20%) probablemente porque en su estudio excluyeron las bacteriemias nosocomiales (111). Las bacteriemias relacionadas con el sistema sanitario suelen ser complejas y con amplio espectro de microorganismos resistentes por lo que están asociadas con mayor tasa de terapia inadecuada.

En nuestra serie, los factores que se asociaron al tratamiento empírico inadecuado en el análisis univariante de forma significativa fueron la insuficiencia renal crónica con una probabilidad 1,7 veces mayor de recibir tratamiento inapropiado y la cirrosis triplicando la probabilidad de inadecuado, así como la demencia o discapacidad secundaria a patología vascular. No encontramos diferencias significativas en el resto de comorbilidades en cuanto a la idoneidad del tratamiento inicial incluyendo diabetes mellitus, neoplasias, inmunodeprimidos ni trasplantados. El portar una sonda vesical, haber sido sometido a una cirugía en el último mes, residir en una residencia de ancianos, así como haber recibido antibióticos previamente se asociaron

significativamente con un manejo inadecuado. En la cohorte de Retamar *et al.* el presentar una neoplasia hematológica, portar un catéter venoso, catéter urinario, la cirugía previa, la nutrición parenteral y el consumo de antibioterapia previa se asociaron de forma significativa a la terapia inadecuada (5). En la cohorte de Leibovici *et al.* los factores de riesgo asociados con la terapia inadecuada fueron: edad, adquisición en residencia, adquisición nosocomial, deterioro capacidad funcional, neoplasia, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, presentar escaras, antibioterapia previa, uso de corticoides, neutropenia, hipoalbuminemia y origen desconocido de la bacteriemia (3). La antibioterapia previa se asocia con terapia inadecuada en varios estudios (93) lo que podría favorecer la colonización e infección por bacterias resistentes al antibiótico inicialmente empleado

Nuestros datos muestran diferencias en cuanto al índice de Charlson con la idoneidad de la terapia empírica. En el resto de índices tanto de la enfermedad de base expresado mediante las categorías de McCabe Jackson como en los índices pronósticos de las bacteriemias no hallamos diferencias significativas. Los pacientes con mayor comorbilidad podrían haber tendido mayor contacto con centros sanitarios y colonizarse por bacterias menos sensibles

El origen de la bacteriemia que se asoció con mayor riesgo de manejo inadecuado fue el catéter, el foco desconocido y la infección cardiovascular (que son tipos de infección que consideraremos para estudios posteriores de alto riesgo de recibir terapia empírica inadecuada). Resulta lógico que ante un paciente con fiebre y sin clínica orientadora de un foco concreto exista un conjunto mayor de bacterias potencialmente causantes de la infección del torrente sanguíneo. Recibían terapia apropiada más frecuentemente el foco urinario, el abdominal y el respiratorio, resultados similares a los encontrados en otras series (5,108,109,111,114).

En el presente estudio en relación a la etiología, los episodios que se asociaron con mayor riesgo de terapia inicial inadecuada eran los originados por microorganismos grampositivos. La bacteriemia por *S. aureus* duplicaba la probabilidad de manejo inadecuado y SCN la cuadruplicaba. Por el contrario, *Streptococcus pneumoniae* significativamente tenían una probabilidad de más del 60% de ser tratadas de forma adecuada. Esta última bacteria no presenta una tasa tan elevada de resistencias a betalactámicos como los estafilococos. En cuanto a las bacteriemias por gramnegativos era más probable la prescripción de tratamiento empírico adecuado, siendo especialmente apropiado el tratamiento prescrito para *E. coli*. En el resto no encontramos diferencias significativas. Las bacteriemias polimicrobianas multiplicaban por 4 la probabilidad de terapia inadecuada y los gérmenes resistentes de forma significativa, como era esperable se asociaron a terapia inadecuada, multiplicando por 6 la probabilidad para bacteriemias por SAMR, por 4,4 veces en relación con bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE y hasta una probabilidad 8,4 veces mayor en aislamientos de enterobacterias MDR. En cuanto a los patógenos con mayor tasa de terapia empírica inadecuada frente a adecuada, en función del origen de la bacteriemia, destacar que cuando se trataba de un foco urinario fueron *Enterococcus spp*, *P. aeruginosa* y enterobacterias BLEE, en foco desconocido fueron SAMR, SCN, *S. aureus* y enterobacterias BLEE, con foco en el catéter fueron los SCN y cuando el foco fue cutáneo las bacteriemias por SAMR y *P. aeruginosa* fueron las más frecuentemente tratadas de forma inapropiada. En la cohorte de Retamar *et al.* el origen que más frecuentemente se asoció a terapia inadecuada fue el catéter y el desconocido y los microorganismos fueron los grampositivos y especies fúngicas. Las bacteriemias polimicrobianas también se asociaron con terapia inadecuada en su serie y por microorganismos concretos fueron, *Enterococcus spp*, SAMR, SCN, *P. aeruginosa*, *E.*

*coli productora de BLEE*, *Acinetrobacter spp*, *Enterobacter spp*. considerados en conjunto microorganismos de difícil manejo (5). En la cohorte de Grosman *et al.* también encontraron el foco en el catéter y el urinario como los más frecuentemente asociados con manejo inadecuado. El foco urinario no se ha observado en otros estudios, hecho que puede estar en relación con la exclusión en su serie de bacteriemias nosocomiales. Grosman, tampoco encontró asociación entre las cepas aisladas y la idoneidad de la terapia antimicrobiana inicial (111). Es decir, la microbiología de los casos de origen desconocido y urinario podría ser modificada en mayor grado en función de otros factores (antibióticos previos, comorbilidad, contacto con el sistema sanitario) que la relacionada con otros focos.

En el análisis multivariante, la adquisición nosocomial, el proceder de una residencia de ancianos y el índice de Charlson se asociaron de forma independiente con un mayor tratamiento empírico inadecuado y el inicio como shock se asoció independientemente con una afortunada reducción en un 47% de recibir terapia inadecuada de forma significativa. Donald *et al.* encontraron al igual que en nuestro estudio que la adquisición nosocomial era un predictor independiente de manejo inadecuado, también lo fueron en su estudio el origen en el catéter, la adquisición ACS, así como cuando la bacteriemia estuvo causada por SAMR y *Enterococcus spp* (108). En la cohorte de Grosman los predictores independientes de terapia inicial inadecuada fueron la ACS y la desnutrición (albúmina  $\leq 3\text{gr/dl}$ ) (111). Retamar *et al.* encontró que el índice de Charlson, la bacteriemia polimicrobiana y la monomicrobiana por alguno de los gérmenes que consideraron de difícil manejo fueron las variables que se asociaron independientemente con la terapia inadecuada y al igual que en nuestro estudio el presentar sepsis grave o shock séptico se asoció como factor protector (5). Es posible que la mayor gravedad

percibida por el prescriptor haya inducido la indicación de un tratamiento antibiótico con espectro más amplio.

Ibrahim *et al.* encontró que en el análisis multivariante se asociaron de forma independiente a la terapia inadecuada la disminución de albúmina, la mayor duración del catéter central y la candidemia (8). Vazquez-Guillamet *et al.* en su estudio con un gran número de pacientes con bacteriemia ingresados en UCI, encontraron en el análisis multivariante del tratamiento inadecuado de forma independiente se asociaban al manejo inadecuado los patógenos resistentes, la antibioterapia previa y la cirugía previa diferente a la abdominal (9). Al igual que lo observado por Kim *et al.* en su estudio de bacteriemias por *S. aureus* en el modelo de regresión logística se asociaban a la terapia inadecuada de forma independiente la resistencia a meticilina, el cáncer hematológico, la estancia hospitalaria más prolongada y la colonización previa por SAMR (104). Resulta evidente que muchos episodios de bacteriemia por SARM son tratados con betalactámicos condicionando un tratamiento inapropiado.

Tanto la mortalidad precoz, a los 7 días como a los 30 días en los pacientes que recibieron terapia inicial inadecuada fue significativamente mayor que en aquellos que se manejaron con terapia adecuada con OR 1,73 y 2,3 (IC 1,05; 2,84, 1,58; 3,52) respectivamente. Globalmente la estancia media fue mayor en los pacientes que recibieron terapia empírica inicial inadecuada de forma significativa. En los que sobrevivieron los manejados inicialmente de forma inadecuada se prolongó la estancia hospitalaria en 6,5 días comparado con los que recibieron terapia adecuada. Similares hallazgos se describen en la literatura. Leibovici *et al.* en su cohorte, encontraron que la estancia media en los pacientes que sobrevivieron fue mayor en los manejados de forma inadecuada (11 vs 9 días) frente a los que recibieron terapia adecuada (3). De la misma manera, Garnacho- Montero *et al.* evidenciaron en su estudio de cohortes emparejadas

de pacientes ingresados en UCI por sepsis grave/shock séptico con una tercera parte bacteriémicos que el tratamiento inadecuado empírico se asoció con una mortalidad atribuible significativa y además la mediana de la diferencia en la estancia en UCI en las parejas que sobrevivieron fue de 4 días más en inadecuados frente a terapia adecuada y posteriormente en salas de hospitalización fuera de UCI la estancia hospitalaria fue de 15 días más en los que recibieron inicialmente terapia inadecuada frente a adecuada (93). En bacteriemias por microorganismos determinados, en BSI por gramnegativos, Short et al. encuentra que la estancia en pacientes con terapia empírica inadecuada se incrementa en 2 días, independientemente de múltiples factores de confusión incluyendo comorbilidad y gravedad (12). Tumbarello *et al.* también observaron que las BSI por *E. coli* productores de BLEE se asociaron en los que recibieron terapia inadecuada inicialmente estancias más prolongadas, de más de 7 días, más costosas y de mayor mortalidad comparadas con aquellas que fueron tratadas inicialmente de forma adecuada, y concluyeron que tanto la estancia, los costes hospitalarios y la mortalidad asociada con BSI por *E. coli* se incrementaban significativamente por la producción de BLEE y por la terapia empírica inadecuada (13).

El tratamiento inadecuado podría retrasar la respuesta al cuadro séptico y condicionar un mayor deterioro del paciente.

### **3. ANALISIS DE LA MORTALIDAD PRECOZ Y A 30 DIAS POR BACTERIEMIA**

La mortalidad en nuestra serie fue del 13% (79 pacientes) a los 7 días y del 22,5% (135 pacientes) a los 30 días. Consideramos la mortalidad en estos periodos de tiempo, periodos tomados de referencia por múltiples estudios previos que analizan el impacto de la idoneidad de la terapia inicial en la mortalidad y que son considerados marco temporal adecuados para evaluar el efecto biológico de la bacteriemia y la contribución de otros factores o condiciones.

De todos los pacientes fallecidos, 79 lo hicieron en los primeros 7 días (31 pacientes en las primeras 48 horas) y 56 entre el día 7 y 30 tras la bacteriemia.

Realizamos un análisis univariante de todos los factores que influyen en el pronóstico de la bacteriemia y su asociación con la mortalidad a 7 y 30 días.

Nuestros datos muestran que los pacientes fallecidos fueron significativamente de mayor edad que aquellos que sobrevivieron tanto a los 7 como a los 30 días, resultados similares se habían puesto de manifiesto en otros estudios (8,11,14,59). La edad avanzada condiciona una menor respuesta a la infección y se asocia con la presencia de enfermedades crónicas que pueden ser agudizadas y condicionar una menor supervivencia.

Encontramos mayor mortalidad precoz, en bacteriemias ACS seguidas de las nosocomiales comparado con bacteriemia comunitarias, de forma significativa. La bacteriemia ACS incrementaba el riesgo de muerte más del doble comparada con las comunitarias, y la adquisición nosocomial lo incrementaba en 1,8 veces rozando la significación estadística ( $p=0,063$ ). El grupo de pacientes procedentes de residencias de ancianos constituye el

grupo mayoritario de este tipo de pacientes y se caracteriza por su fragilidad y menor respuesta frente a las enfermedades agudas como es la bacteriemia.

En el caso de la mortalidad a 30 días, fueron las bacteriemias nosocomiales las de mayor mortalidad seguidas de ACS y ambas triplicaban el riesgo de muerte al compararlas con las comunitarias. Por tanto, en nuestra serie en la mortalidad precoz se asociaba de forma significativa la adquisición asociada a cuidados sanitarios y en la mortalidad tardía tanto la adquisición nosocomial como la asociada a cuidados sanitarios. En la adquisición nosocomial las bacteriemias en pacientes ingresados en UCI triplicaban el riesgo de muerte a 30 días con respecto a BSI médicas sin diferencias entre servicios médico–quirúrgicos, en cambio en la mortalidad a 7 días las bacteriemias de servicios quirúrgicos significativamente reducían el riesgo de muerte frente a las BSI médicas y no había diferencias significativas en la mortalidad precoz entre salas médicas y UCI. Estos hallazgos ya habían sido descritos en estudios previos(49,115) y contrastan con otras series más recientes como la cohorte de Retamar *et al.* dónde, aunque la mortalidad fue mayor para las BSI nosocomiales y ACS no encontraron diferencias significativas en el análisis multivariante en la mortalidad en función del lugar de adquisición. Podría explicarse por el hecho de que en nuestro estudio encontramos mayor tasa de terapia inadecuada en las BSI nosocomiales y menor tasa en las comunitarias significativamente, aunque no encontramos diferencias en la idoneidad de la terapia inicial en ACS, mientras que en la cohorte de Retamar no encontraron diferencias significativas en la idoneidad entre bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios ni en las comunitarias (5).

De todos los factores subyacentes del paciente evaluados, los pacientes fallecidos tenían significativamente mayor comorbilidad, incrementando hasta casi 6 veces el riesgo de muerte a los 30 días. En la mortalidad a 7 días de forma significativa se asociaron la desnutrición tanto moderada como grave triplicando el riesgo de muerte y la limitación



funcional en relación con demencia o enfermedad cerebrovascular. El resto de factores diabetes mellitus, neoplasia, inmunodepresión, neutropenia, aunque se observaba mayor mortalidad no mostraron significación estadística en la mortalidad precoz. Sin embargo, en la mortalidad a 30 días además de los factores descritos en la mortalidad precoz triplicando y quintuplicando el riesgo de muerte la desnutrición moderada y grave, respectivamente, se asociaron a la mortalidad de forma significativa el presentar insuficiencia cardiaca congestiva, hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica y deterioro cognitivo y/o enfermedad cerebrovascular.

Nuestros resultados son similares a otros estudios en los que la desnutrición fue un factor independiente de mortalidad en bacteriemias comunitarias (55). Grosman *et al.* evidenciaron en su serie, en la que excluían BSI nosocomiales que un predictor de manejo inadecuado era la hipoalbuminemia, aunque ellos no evaluaron la asociación entre la adecuación de la terapia y la mortalidad (111).

Tanto el índice de Charlson como la clasificación de McCabe-Jackson, ambas como medida de la probabilidad de muerte del paciente en relación con la enfermedad de base, están estrechamente relacionadas con la mortalidad a 7 y 30 días en nuestra serie, hecho descrito en estudios previos(5,55,67,69).

En relación con los factores de riesgo relacionados con el sistema sanitario, proceder de una residencia y el uso de tratamiento empírico inadecuado (OR1,76 (1,07; 2,90)  $p=0,025$ ) se asociaron con la mortalidad a 7 días. El residir en una residencia o centro de cuidados socio-sanitarios, el presentar nutrición parenteral, el presentar soporte ventilatorio en el momento de la bacteriemia y la terapia empírica inadecuada (OR 2,3 (1,58; 3,52))  $p<0,000$ ) incrementaban significativamente el riesgo de mortalidad a 30 días. En la cohorte de Retamar *et al.* las variables asociadas a la mortalidad a 14 y 30 días fueron el ingreso en

UCI, haber sido sometido a una cirugía en el mes anterior, portar un catéter venoso central, ventilación mecánica o portar una sonda nasogástrica (5).

La gravedad del paciente es un factor pronóstico fundamental en la mortalidad y es preciso ajustar y controlar en el análisis final por la gravedad para evaluar la contribución independiente de las variables en la mortalidad precoz y tardía (1). La gravedad se asoció estrechamente con la mortalidad tanto a 7 como a 30 días. Evaluamos la gravedad aguda con el índice de Pitt y la respuesta a la infección mediante el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la valoración de la disfunción orgánica y la presencia de shock séptico, así como la necesidad de ingreso en UCI. Observamos una estrecha relación de todos los índices con una mayor mortalidad de forma significativa. El de mayor riesgo fue la presentación como shock séptico que incrementó hasta 7,4 veces el riesgo de muerte precoz y hasta 6 veces la mortalidad a los 30 días. Hallazgos similares habían sido descrito previamente(5,104). Lógicamente, hemos encontrado una asociación positiva entre el shock séptico y la mortalidad, dado que aquel constituye la expresión más grave de cualquier infección y puede no responder incluso empleando todas las medidas farmacológicas y de soporte. En estos pacientes es especialmente relevante iniciar de modo precoz un tratamiento antimicrobiano adecuado.

En nuestra serie, el origen de la bacteriemia con mayor mortalidad a 7 y 30 días fue el foco respiratorio seguido del foco desconocido, por el contrario, el foco urinario y en el catéter fueron los focos en los que se detectó menor mortalidad. Diversos estudios previos ponen de manifiesto que un foco diferente al urinario y al catéter son factor de riesgo independiente para mayor mortalidad (5,55,116), probablemente por la facilidad de control del foco y por la alta concentración que algunos antimicrobianos alcanzan en la orina en el caso del foco urinario. Muchos antibióticos alcanzan una concentración muy elevada en el tracto urinario lo que promueve una evolución favorable. Sólo los pacientes que presentan obstrucción al

flujo urinario pueden presentar una respuesta pobre al tratamiento adecuado dado el requerimiento de reinstaurar el flujo para la mejoría del paciente. En el caso de tracto respiratorio, muchos pacientes fallecen por insuficiencia respiratoria lo que representa, en sí mismo, un problema adicional.

En relación a la etiología de la bacteriemia y su relación con la mortalidad, encontramos que en la mortalidad precoz fue mayor para bacteriemias por gramnegativos y en la mortalidad tardía para bacteriemias por grampositivos, sin diferencias significativas. Por microorganismos de mayor a menor riesgo de mortalidad precoz fueron *S. pneumoniae* (28%), *Acinetobacter spp* (20%), *Serratia spp* (18%) y *Klebsiella spp* (16%). El único microorganismo que se asoció de forma estadísticamente significativa con la mortalidad precoz triplicando el riesgo de muerte, fue *Streptococcus pneumoniae*. Esta bacteria presenta una virulencia acusada y ocasiona infección respiratorias y meningitis, localizaciones caracterizadas por una elevada mortalidad. Por el contrario, en la mortalidad a 30 días *S. aureus* fue el único microorganismo que mostró asociación estadísticamente significativa. Esta bacteria también se caracteriza por su virulencia por producir endocarditis (tanto nosocomial como comunitaria). De forma significativa también bacteriemias por SAMR y enterobacterias productoras de BLEE se asociaron con mayor riesgo de mortalidad precoz y a los 30 días. No hubo diferencias en las bacteriemias por enterobacterias MDR frente a enterobacterias no MDR, en la mortalidad a 7 ni a 30 días, hecho que ponemos en relación con la escasa representación en nuestra muestra (15 pacientes). En varios estudios previos los patógenos que habitualmente se asocian a mayor mortalidad fueron *S. aureus*, bacilos gramnegativos no fermentadores, *candida spp*. Entre los microorganismos que se asociaron a menor mortalidad previamente destacan *E. coli*, *ECN* y *Streptococcus pneumoniae*. (8,69). En nuestro estudio se observó que al igual que en las series mencionadas *S. aureus* fue el único microorganismo asociado significativamente en la mortalidad a 30 días, sin embargo,

en la mortalidad a 7 días el microorganismo que se asoció con mayor mortalidad de forma significativa fue *S. pneumoniae*, a pesar del uso de vacunas antineumocócicas en los últimos años, la mortalidad en la infección neumocócica invasiva sobre todo en población añosa y con comorbilidad es muy significativa. No obstante, mediante este estudio no podemos evaluar el posible efecto de esta vacuna en la incidencia de infecciones invasivas por neumococo.

Nuestros resultados muestran que el 40% de las bacteriemias fueron adquiridas en el hospital (de ellas el 60% provenientes de salas médicas) y más de una tercera parte asociadas a cuidados sanitarios. De las BSI nosocomiales el germen más prevalente fue *SAMS* y en las bacteriemias ACS fue *E. coli*, aunque en éstas bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios también se aislaba *SAMS* en el 15%, *SAMR* en el 9% y en el 4% *S. pneumoniae*.

#### **4. IMPACTO DE LA TERAPIA INICIAL INAPROPIADA EN LA MORTALIDAD POR BACTERIEMIA.**

Un aspecto crucial en la toma de decisiones en el manejo de las infecciones graves como la bacteriemia, es el impacto en la mortalidad de la idoneidad del tratamiento antimicrobiano empírico.

La administración precoz de antibióticos ha demostrado una reducción de forma independiente en la mortalidad. En pacientes con shock séptico cada hora de retraso en la terapia antimicrobiana se asocia con disminución media de supervivencia del 7,6% (2). La prolongación en el tiempo de los fenómenos fisiopatológicos asociados al shock séptico puede conducir al fallo progresivo de varios órganos y sistemas y al fallecimiento del

paciente. El aporte de volumen y el mantenimiento de la tensión arterial con inotrópicos son también medidas cruciales para mejorar el pronóstico del paciente.

Para evaluar la contribución en la mortalidad precoz y tardía, de la terapia empírica inadecuada diseñamos dos análisis multivariantes para cada periodo, con dos objetivos diferentes, el modelo estimativo y el modelo predictivo. En el modelo estimativo intentamos evaluar la asociación entre el tratamiento inadecuado y la mortalidad ajustando por todos los factores de confusión. En el modelo predictivo evaluamos todos los factores relacionados con la mortalidad.

En el modelo estimativo en el que incluimos como variable dependiente la mortalidad a 7 días y como variables independientes diversas condiciones clínicas que preceden a la bacteriemia, variables relacionadas con las condiciones basales del paciente, variables relacionadas directamente con la gravedad y el foco de la bacteriemia, todas disponibles para el clínico a la hora de la toma de decisión de la terapia antimicrobiana empírica. Tras el modelo ajustado final el tratamiento empírico inadecuado mostró una contribución mayor que en el modelo no ajustado, incrementando el riesgo de muerte en 2,6 veces ajustado por la contribución en la mortalidad del foco respiratorio y la presentación como shock ( $p < 0,001$ ) que fueron las variables verdaderamente de confusión.

En el modelo predictivo de mortalidad a 7 días incluimos igualmente variables asociadas estadísticamente en el modelo univariante con la mortalidad y otras con relevancia clínica. Los factores asociados con la mortalidad precoz de forma independiente fueron: el índice Charlson  $\geq 3$ , índice de Pitt  $\geq 3$ , la desnutrición grave, el foco respiratorio, la presentación como shock y el recibir tratamiento empírico inadecuado. En nuestro estudio, la terapia empírica inicial inadecuada fue un factor independiente para la mortalidad a 7 días a pesar

de controlar por la comorbilidad y el estado de nutrición del paciente independientemente de la gravedad en la presentación y del foco de la bacteriemia

En los modelos multivariantes considerando la variable dependiente la mortalidad a 30 días, en el modelo estimativo final, se quedaron como variables de confusión el inicio como shock, el foco respiratorio y el lugar de adquisición nosocomial y asociada a cuidados sanitarios. Tras el modelo ajustado el tratamiento inadecuado incrementó el riesgo de mortalidad con respecto al modelo crudo, triplicando el riesgo de mortalidad, ajustado por contribución en la mortalidad del foco respiratorio, la adquisición nosocomial, adquisición ACS y la presentación como shock séptico ( $p < 0,000$ ). La parte positiva de este resultado es que hay margen de mejora si se consigue mejorar el uso de los antimicrobianos en el paciente con bacteriemia.

En el modelo predictivo de mortalidad a 30 días, las variables que se relacionaron de manera independiente fueron: la edad, el índice de Charlson, la insuficiencia cardiaca congestiva, el inicio como shock, la desnutrición, el foco respiratorio y la terapia empírica inadecuada que incrementaba por 3,2 veces la mortalidad a 30 días. Por lo que, el tratamiento empírico inadecuado era un factor independiente para la mortalidad a pesar de la edad y la comorbilidad, independientemente del foco y de la gravedad en la presentación. La etiología en nuestra serie, no mostró una contribución significativa en la mortalidad ni a 7 ni 30 días tras controlar por las otras variables, al igual que otros estudios como Garnacho-Montero et al. que tampoco encontraron asociación entre el patógeno y la mortalidad siendo más determinante la gravedad de la enfermedad, el origen y las comorbilidades que el patógeno involucrado (93) .

Esta asociación del tratamiento empírico inadecuado con la mortalidad ha sido descrita en estudios previos en poblaciones de bacteriemia como nuestra cohorte sin seleccionar y en poblaciones seleccionadas.

Hallazgos similares a los nuestros encuentra Harbarth *et al.* en su serie de pacientes con sepsis grave/shock séptico con bacteriemia sólo en la mitad de los pacientes, tras controlar por la comorbilidad, la gravedad de la infección y el origen, la terapia inadecuada se asoció de forma independiente con la mortalidad, aunque los autores concluyeron que esta asociación podría no mantenerse en pacientes no graves (69). Cain *et al.* también en su estudio analizando BSI por gramnegativos, encontraron un beneficio en la supervivencia claro con la terapia inicial adecuada después de ajustar por posibles factores de confusión, en aquellos pacientes con peor pronóstico inicial (evaluado por score BSIMRS que evalúa gravedad, origen y comorbilidad) pero, que en pacientes con score inicial de buen pronóstico no era tan clara la diferencia en la supervivencia (99), esto puede explicar la falta de diferencia significativa en la mortalidad entre pacientes con BSI que recibieron antimicrobianos adecuados e inadecuados en estudios previos, particularmente cuando la mayoría de pacientes tienen una fuente urinaria o una muy baja proporción de bacteriemias o de pacientes graves (11,55,59,101,117). En la cohorte de Fitzpatrick *et al.* de 679 bacteriemias por gramnegativos con un 70% BSI comunitarias y foco urinario en más de la mitad, con una mortalidad baja en su serie del 8% y 15% a 7 y 30 días respectivamente y dónde la terapia empírica inicial tras controlar por edad, comorbilidad y gravedad no se asoció independientemente a la mortalidad precoz ni tardía (59). Lógicamente, los cuadros leves pueden evolucionar favorablemente sólo con la reacción inmunitaria y la adaptación fisiopatológica correspondiente. En los casos graves es necesaria una disminución de la carga bacteriana que sólo puede conseguirse con un tratamiento antimicrobiano eficaz.

Retamar *et al.* en su cohorte de BSI de pacientes sin seleccionar hallaron al igual que nosotros que en el análisis multivariante tras controlar por la edad, comorbilidad, gravedad, origen y etiología, el tratamiento empírico inadecuado se asoció independientemente con la mortalidad tanto a 14 como a 30 días y tras el análisis por índice de propensión, la contribución de la terapia inadecuada en la mortalidad fue mayor de forma significativa (5).

En poblaciones específicas ha sido descrito previamente en muchos estudios la asociación de la terapia empírica inapropiada con la mortalidad, sobre todo en pacientes con BSI nosocomiales o ingresadas en UCI. Ibrahim *et al.* mostraron en el análisis multivariante que la terapia inadecuada inicial fue el factor independiente más determinante de mortalidad incrementando el riesgo hasta 7 veces (8). Al igual que en la cohorte de Vazquez-Guillamet *et al.* con 1117 BSI ingresados en UCI, dónde pusieron de manifiesto que la terapia inicial inadecuada fue el factor que mostró la mayor contribución a la mortalidad hospitalaria incrementando hasta 3,4 veces el riesgo de muerte, ajustada por la edad, APACHE, presencia de shock, duración de hospitalización previa a la bacteriemia y VMI (9).

En bacteriemias comunitarias también se ha descrito asociación independiente de la terapia empírica inadecuada con la mortalidad tras ajustar por la gravedad (6,98).

En poblaciones con microorganismos concretos también se ha observado la asociación entre la terapia inicial adecuada y la mortalidad (4,10–14,16,17,92). Paul *et al.* con BSI en 510 episodios por SAMR, y donde la terapia empírica inadecuada es un factor independiente asociado a la mortalidad significativamente, además de otras variables (15). Obviamente, en pacientes con cobertura inadecuada, la virulencia del microorganismo y la debilidad general del paciente pueden condicionar el pronóstico vital.



Nuestros resultados muestran que la terapia antimicrobiana empírica inadecuada se asoció con la mortalidad tanto precoz como a 30 días, tras ajustar por otras variables relacionada con la mortalidad. Estos hallazgos tienen importancia clínica y destacan la necesidad de identificar los factores asociados con la terapia inadecuada y de implementar una política de antibióticos racional teniendo en cuenta los patrones de resistencia locales en función de los microorganismos más prevalentes.

La prescripción de antibioterapia en pacientes con sospecha de sepsis es clara. En la era actual de resistencias con la capacidad que han demostrado de adaptación las bacterias durante la evolución, es fundamental un uso racional de los antibióticos. Es un desafío la elección empírica y dado que la prescripción indebida favorece el desarrollo de resistencias que condicionan el tratamiento de futuros pacientes, por lo que esa toma de decisiones es fundamental para el pronóstico del enfermo, y también para la sociedad en general.

## **Limitaciones del estudio**

El estudio realizado presenta algunas limitaciones que han de considerarse a la hora de interpretar los resultados. En primer lugar, se trata de un estudio observacional y prospectivo, hubo una parte del seguimiento que se realizó de forma retrospectiva, con los sesgos que ello puede conllevar de que en ocasiones los datos están incompletos o no recogidos, y obliga a la interpretación, lo que compromete la objetividad y las conclusiones deben interpretarse con cautela. La propia naturaleza de la bacteriemia hace poco ético diseñar un estudio experimental para evaluar el impacto de la terapia empírica inicial sobre la mortalidad, lo que supone un problema difícil de solventar.

En segundo lugar, la población de estudio corresponde a un único centro no es una cohorte multicéntrica por lo que nuestras conclusiones podrían no ser extrapolables a otras áreas. Sin embargo, la relación clara entre la terapia inadecuada en el pronóstico de bacteriemias sugiere que este es un hallazgo universal.

En tercer lugar, aunque creemos que el número de pacientes es suficiente para detectar diferencias y obtener conclusiones derivadas de ellas, pero en los estudios observacionales siempre hay que considerar el no haber incluido en los análisis variables confusoras importantes en el pronóstico de la bacteriemia, como el tiempo de demora en el inicio del tratamiento antibiótico adecuado. Debe tenerse en cuenta que la potencia estadística para la estratificación y para el análisis multivariante está muy condicionada por el tamaño muestra, en nuestro caso en la mortalidad precoz el tamaño muestral fueron 79 pacientes y en la mortalidad tardía 135 pacientes. Por lo que los resultados de algunas pruebas estadísticas no fueron concluyentes y es posible que el efecto real de algunas variables no haya podido ponerse de manifiesto.

La principal ventaja del trabajo realizado es la disponibilidad de una cohorte amplia y prospectiva de bacteriemias en una población adulta no seleccionada de pacientes, en un hospital de referencia en trasplante de órgano sólido (TOS) y TCMH con una población importante de inmunodeprimidos y que atiende a un área sanitaria con un elevado número de residencias socio-sanitarias.

## CONCLUSIONES

1. Una cuarta parte de la población estudiada recibió un tratamiento empírico inadecuado. Los factores asociados de forma independientes con la terapia inadecuada fueron: La adquisición nosocomial, el residir en una residencia de ancianos, un índice de Charlson  $\geq 3$  y la presentación como shock séptico. El inicio como shock séptico fue un factor de protección para recibir terapia inadecuada.
2. La terapia empírica inadecuada condicionó una mayor mortalidad del paciente tanto a los 7, como a los 30 días de forma significativa.
3. En el modelo estimativo de mortalidad a 7 días tras el modelo ajustado final, la terapia antimicrobiana empírica mostró una contribución mayor que en el modelo crudo, incrementado el riesgo de muerte precoz en 2,6 veces ajustado por la contribución en la mortalidad del foco respiratorio y la presentación como shock ( $P < 0,001$ ) que fueron las variables verdaderamente de confusión.
4. En el modelo predictivo de mortalidad a 7 días, los factores asociados de forma independiente con la mortalidad fueron: el índice de Charlson  $\geq 3$ , el índice de Pitt  $\geq 3$  la desnutrición grave, el foco respiratorio, la presentación como shock y el recibir tratamiento empírico inadecuado.
5. En el modelo estimativo de mortalidad a 30 días el tratamiento empírico inapropiado tras el modelo ajustado final, incrementó el riesgo de mortalidad con respecto al modelo crudo, triplicando el riesgo de mortalidad, ajustado por la contribución en la mortalidad del foco respiratorio, la adquisición nosocomial, la adquisición asociada a los cuidados sanitarios y la presentación como shock séptico que fueron las variables de confusión ( $p < 0,000$ ).

6. En el modelo predictivo de mortalidad a 30 días, las variables que se asociaron de manera independiente a la mortalidad fueron: la edad, el índice de Charlson, la insuficiencia cardíaca congestiva, el inicio como shock, la desnutrición grave, el foco respiratorio y la terapia empírica inadecuada que incrementaba por 3,2 veces la mortalidad.
7. La etiología en nuestra serie, tras controlar por las demás variables comorbilidad, gravedad, origen y tratamiento empírico antibiótico inicial inapropiado no mostró una contribución significativa en la mortalidad precoz ni tardía de la bacteriemia.
8. El tratamiento antibiótico inicial se asoció con la estancia hospitalaria de tal forma que los pacientes que sobrevivieron y que recibieron terapia inicial inadecuada presentaron una mayor estancia media.

## BIBLIOGRAFÍA

1. McGregor JC, Rich SE, Harris AD, Perencevich EN, Osih R, Lodise TP, et al. A systematic review of the methods used to assess the association between appropriate antibiotic therapy and mortality in bacteremic patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de agosto de 2007;45(3):329-37.
2. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. junio de 2006;34(6):1589-96.
3. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med*. noviembre de 1998;244(5):379-86.
4. Ammerlaan H, Seifert H, Harbarth S, Brun-Buisson C, Torres A, Antonelli M, et al. Adequacy of antimicrobial treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in 9 Western European countries. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de octubre de 2009;49(7):997-1005.
5. Retamar P, Portillo MM, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, de Cueto M, García MV, et al. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream infections: a propensity score-based analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. enero de 2012;56(1):472-8.
6. Chen H-C, Lin W-L, Lin C-C, Hsieh W-H, Hsieh C-H, Wu M-H, et al. Outcome of inadequate empirical antibiotic therapy in emergency department patients with community-onset bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother*. abril de 2013;68(4):947-53.
7. Hernández C, Fehér C, Soriano A, Marco F, Almela M, Cobos-Trigueros N, et al. Clinical characteristics and outcome of elderly patients with community-onset bacteremia. *J Infect*. febrero de 2015;70(2):135-43.
8. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. julio de 2000;118(1):146-55.

9. Vazquez-Guillamet C, Scolari M, Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Kollef M. Using the number needed to treat to assess appropriate antimicrobial therapy as a determinant of outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* noviembre de 2014;42(11):2342-9.
10. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* abril de 2005;49(4):1306-11.
11. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martínez JA, Soriano A, Almela M, Marco F, et al. Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30-day mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* septiembre de 2012;56(9):4833-7.
12. Shorr AF, Micek ST, Welch EC, Doherty JA, Reichley RM, Kollef MH. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Crit Care Med.* enero de 2011;39(1):46-51.
13. Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, Marchetti M, Ruggeri M, Trecarichi EM, et al. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum-beta-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* octubre de 2010;54(10):4085-91.
14. Erbay A, Idil A, Gözel MG, Mumcuoğlu I, Balaban N. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents.* diciembre de 2009;34(6):575-9.
15. Paul M, Kariv G, Goldberg E, Raskin M, Shaked H, Hazzan R, et al. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* diciembre de 2010;65(12):2658-65.
16. Lye DC, Earnest A, Ling ML, Lee T-E, Yong H-C, Fisher DA, et al. The impact of multidrug resistance in healthcare-associated and nosocomial Gram-negative bacteraemia on mortality and length of stay: cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mayo de 2012;18(5):502-8.

17. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 21 de abril de 2017;
18. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. junio de 2013;19(6):501-9.
19. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. junio de 2013;19(6):492-500.
20. Wilson J, Elgohari S, Livermore DM, Cookson B, Johnson A, Lamagni T, et al. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004-2008. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. marzo de 2011;17(3):451-8.
21. Søgaaard M, Nørgaard M, Dethlefsen C, Schønheyder HC. Temporal changes in the incidence and 30-day mortality associated with bacteremia in hospitalized patients from 1992 through 2006: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de enero de 2011;52(1):61-9.
22. Rodríguez-Créixems M, Alcalá L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. *Medicine (Baltimore)*. julio de 2008;87(4):234-49.
23. Skogberg K, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Nuorti JP. Increase in bloodstream infections in Finland, 1995-2002. *Epidemiol Infect*. enero de 2008;136(1):108-14.
24. Skogberg K, Lyytikäinen O, Ollgren J, Nuorti JP, Ruutu P. Population-based burden of bloodstream infections in Finland. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. junio de 2012;18(6):E170-176.
25. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 17 de abril de 2003;348(16):1546-54.



26. de Kraker MEA, Jarlier V, Monen JCM, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. septiembre de 2013;19(9):860-8.
27. EARS-Net surveillance data 2015/November 2016 Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union.
28. Marchaim D, Zaidenstein R, Lazarovitch T, Karpuch Y, Ziv T, Weinberger M. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotics resistance, and patient age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. noviembre de 2008;27(11):1045-51.
29. Marcos M, Soriano A, Iñurrieta A, Martínez JA, Romero A, Cobos N, et al. Changing epidemiology of central venous catheter-related bloodstream infections: increasing prevalence of Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother*. septiembre de 2011;66(9):2119-25.
30. Mehl A, Åsvold BO, Lydersen S, Paulsen J, Solligård E, Damås JK, et al. Burden of bloodstream infection in an area of Mid-Norway 2002-2013: a prospective population-based observational study. *BMC Infect Dis*. 11 de marzo de 2017;17(1):205.
31. Aung AK, Skinner MJ, Lee FJ, Cheng AC. Changing epidemiology of bloodstream infection pathogens over time in adult non-specialty patients at an Australian tertiary hospital. *Commun Dis Intell Q Rep*. 31 de diciembre de 2012;36(4):E333-341.
32. Marschall J, Zhang L, Foxman B, Warren DK, Henderson JP, CDC Prevention Epicenters Program. Both host and pathogen factors predispose to *Escherichia coli* urinary-source bacteremia in hospitalized patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. junio de 2012;54(12):1692-8.
33. Graff LR, Franklin KK, Witt L, Cohen N, Jacobs RA, Tompkins L, et al. Antimicrobial therapy of gram-negative bacteremia at two university-affiliated medical centers. *Am J Med*. 15 de febrero de 2002;112(3):204-11.

34. Vidal F, Mensa J, Almela M, Olona M, Martínez JA, Marco F, et al. Bacteraemia in adults due to glucose non-fermentative Gram-negative bacilli other than *P. aeruginosa*. *QJM Mon J Assoc Physicians*. marzo de 2003;96(3):227-34.
35. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang H-H, Johnsen SP, Schønheyder HC, Sørensen HT. Diabetes mellitus as a risk and prognostic factor for community-acquired bacteremia due to enterobacteria: a 10-year, population-based study among adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de febrero de 2005;40(4):628-31.
36. Anderson DJ, Shimpi RA, McDonald JR, Branch MS, Kanafani ZA, Harger J, et al. Infectious complications following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: an automated surveillance system for detecting postprocedure bacteremia. *Am J Infect Control*. octubre de 2008;36(8):592-4.
37. Laupland KB, Lyytikäinen O, Søgaaard M, Kennedy KJ, Knudsen JD, Ostergaard C, et al. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. mayo de 2013;19(5):465-71.
38. Mehl A, Åsvold BO, Kümmel A, Lydersen S, Paulsen J, Haugan I, et al. Trends in antimicrobial resistance and empiric antibiotic therapy of bloodstream infections at a general hospital in Mid-Norway: a prospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2 de febrero de 2017;17(1):116.
39. Søgaaard M, Nørgaard M, Dethlefsen C, Schønheyder HC. Temporal changes in the incidence and 30-day mortality associated with bacteremia in hospitalized patients from 1992 through 2006: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de enero de 2011;52(1):61-9.
40. Chaubey VP, Pitout JDD, Dalton B, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections due to AmpC  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae: an active surveillance cohort in a large centralized Canadian region. *BMC Infect Dis*. 14 de diciembre de 2014; 14:647.

41. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 19 de noviembre de 2002;137(10):791-7.
42. Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, Nuño E, et al. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary-care and community hospitals. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* septiembre de 2010;16(9):1408-13.
43. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* junio de 1988;16(3):128-40.
44. ESTUDIO EPINE-EPPS 2016 Informe global de España Resumen. 2016.
45. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de agosto de 2004;39(3):309-17.
46. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. [Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteriemia. Guidelines of the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* febrero de 2007;25(2):111-30.
47. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de junio de 2002;34(11):1431-9.
48. Calbo E, Valdés E, Ochoa de Echagüen A, Fleites A, Molinos L, Xercavins M, et al. Bacteraemic pneumococcal pneumonia in COPD patients: better outcomes than expected. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* agosto de 2009;28(8):971-6.
49. Vallés J, Calbo E, Anoro E, Fontanals D, Xercavins M, Espejo E, et al. Bloodstream infections in adults: importance of healthcare-associated infections. *J Infect.* enero de 2008;56(1):27-34.

50. Son JS, Song J-H, Ko KS, Yeom JS, Ki HK, Kim S-W, et al. Bloodstream infections and clinical significance of healthcare-associated bacteremia: a multicenter surveillance study in Korean hospitals. *J Korean Med Sci.* julio de 2010;25(7):992-8.
51. Kollef MH, Zilberberg MD, Shorr AF, Vo L, Schein J, Micek ST, et al. Epidemiology, microbiology and outcomes of healthcare-associated and community-acquired bacteremia: a multicenter cohort study. *J Infect.* febrero de 2011;62(2):130-5.
52. Vallés J, Alvarez-Lerma F, Palomar M, Blanco A, Escoreca A, Armestar F, et al. Health-care-associated bloodstream infections at admission to the ICU. *Chest.* abril de 2011;139(4):810-5.
53. Lenz R, Leal JR, Church DL, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. The distinct category of healthcare associated bloodstream infections. *BMC Infect Dis.* 9 de abril de 2012;12:85.
54. Ortega M, Almela M, Martinez JA, Marco F, Soriano A, López J, et al. Epidemiology and outcome of primary community-acquired bacteremia in adult patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* julio de 2007;26(7):453-7.
55. Sanz Carabaña P, Ramos Martínez A, Asensio Vegas A, García Navarro MJ, Linares Rufo M. [Mortality and prognostic factors in patients admitted with community-acquired bacteremia]. *An Med Interna Madr Spain* 1984. febrero de 2006;23(2):66-72.
56. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* febrero de 2013;41(2):580-637.
57. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 de febrero de 2016;315(8):801-10.
58. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
59. Fitzpatrick JM, Biswas JS, Edgeworth JD, Islam J, Jenkins N, Judge R, et al. Gram-negative bacteraemia; a multi-centre prospective evaluation of empiric antibiotic therapy and outcome in

- English acute hospitals. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. marzo de 2016;22(3):244-51.
60. Lee C-C, Chang C-M, Hong M-Y, Hsu H-C, Ko W-C. Different impact of the appropriateness of empirical antibiotics for bacteremia among younger adults and the elderly in the ED. *Am J Emerg Med*. febrero de 2013;31(2):282-90.
61. Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A, Zimmerli W. The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections. *Swiss Med Wkly*. 6 de septiembre de 2008;138(35-36):512-9.
62. Velasco E, Portugal RD, Salluh JIF. A simple score to predict early death in adult cancer patients with bloodstream infections. *J Infect*. noviembre de 2009;59(5):332-6.
63. Chen S-Y, Wu GH-M, Chang S-C, Hsueh P-R, Chiang W-C, Lee C-C, et al. Bacteremia in previously hospitalized patients: prolonged effect from previous hospitalization and risk factors for antimicrobial-resistant bacterial infections. *Ann Emerg Med*. mayo de 2008;51(5):639-46.
64. Jackson GG, Arana-Sialer JA, Andersen Br Griebble HG, McCABE WR. Profiles of pyelonephritis. *Arch Intern Med*. noviembre de 1962;110:63-75.
65. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. octubre de 1985;13(10):818-29.
66. Paterson DL, Ko W-C, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med*. 6 de enero de 2004;140(1):26-32.
67. Rhee J-Y, Kwon KT, Ki HK, Shin SY, Jung DS, Chung D-R, et al. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. *Shock* Augusta Ga. febrero de 2009;31(2):146-50.
68. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de enero de 2004;38(2):284-8.

69. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med.* noviembre de 2003;115(7):529-35.
70. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, SENTRY Participants Group. Age-related trends in pathogen frequency and antimicrobial susceptibility of bloodstream isolates in North America: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2000. *Int J Antimicrob Agents.* diciembre de 2002;20(6):412-8.
71. Gasch O, Camoez M, Dominguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: impact on outcome of host, microorganism and therapy. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* noviembre de 2013;19(11):1049-57.
72. Yilmaz M, Elaldi N, Balkan İİ, Arslan F, Batirel AA, Bakıcı MZ, et al. Mortality predictors of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective multicenter study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 9 de febrero de 2016;15:7.
73. Bassetti M, Peghin M, Trecarichi EM, Carnelutti A, Righi E, Del Giacomo P, et al. Characteristics of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia and Predictors of Early and Late Mortality. *PloS One.* 2017;12(2):e0170236.
74. Schechner V, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia upon hospital admission: risk factors for mortality and influence of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* septiembre de 2011;71(1):38-45.
75. Kim YJ, Jun YH, Kim YR, Park KG, Park YJ, Kang JY, et al. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy. *BMC Infect Dis.* 24 de marzo de 2014;14:161.
76. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Fernández-Cuenca F, Ribera A, Vila J, Pascual A, et al. Clinical features and epidemiology of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in Spanish hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* octubre de 2004;25(10):819-24.

77. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Díaz-Martín A, Cisneros-Herreros JM, Cano ME, Gato E, et al. *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: Molecular epidemiology, clinical features and predictors of mortality. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. noviembre de 2016;34(9):551-8.
78. Bassa A, García-Gasalla M, Losada IA, Payeras A, Pareja A, Garau M, et al. [Anaerobic bloodstream infections: study of 68 episodes]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. marzo de 2010;28(3):144-9.
79. Angel Díaz M, Ramón Hernández J, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual A, Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). [Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals: 2nd multicenter study (GEIH-BLEE project, 2006)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. noviembre de 2009;27(9):503-10.
80. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother*. marzo de 2009;63(3):568-74.
81. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. mayo de 2010;48(5):1726-31.
82. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. octubre de 2005;18(4):657-86.
83. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. junio de 2007;51(6):1987-94.
84. Miró E, Agüero J, Larrosa MN, Fernández A, Conejo MC, Bou G, et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC  $\beta$ -lactamases and carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. febrero de 2013;32(2):253-9.

85. Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother.* enero de 2013;68(1):89-96.
86. Manzur A, Dominguez AM, Pujol M, González MPM, Limon E, Hornero A, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an emerging threat in Spain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* abril de 2008;14(4):377-80.
87. Manzur A, Gudiol F. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term-care facilities. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* diciembre de 2009;15 Suppl 7:26-30.
88. Mensa J, Barberán J, Llinares P, Picazo J, Bouza E, Alvarez-Lerma F, et al. [Guidelines for the treatment on infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*]. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* diciembre de 2008;21(4):234-58.
89. Rodríguez-Baño J, Millán AB, Domínguez MA, Borraz C, González MP, Almirante B, et al. Impact of inappropriate empirical therapy for sepsis due to health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect.* febrero de 2009;58(2):131-7.
90. Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martínez-Martínez L, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* octubre de 2007;60(4):855-63.
91. Fraser A, Paul M, Almanasreh N, Tacconelli E, Frank U, Cauda R, et al. Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay. *Am J Med.* noviembre de 2006;119(11):970-6.
92. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* noviembre de 2010;54(11):4851-63.



93. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* diciembre de 2003;31(12):2742-51.
94. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mayo de 2003;9(5):412-8.
95. Savage RD, Fowler RA, Rishu AH, Bagshaw SM, Cook D, Dodek P, et al. The Effect of Inadequate Initial Empiric Antimicrobial Treatment on Mortality in Critically Ill Patients with Bloodstream Infections: A Multi-Centre Retrospective Cohort Study. *PloS One.* 2016;11(5):e0154944.
96. Tello B, Skrupky LP, Symons W, High E, Micek ST, Mazuski JE. Inadequate Source Control and Inappropriate Antibiotics are Key Determinants of Mortality in Patients with Intra-Abdominal Sepsis and Associated Bacteremia. *Surg Infect.* diciembre de 2015;16(6):785-93.
97. Lee C-C, Lee C-H, Chuang M-C, Hong M-Y, Hsu H-C, Ko W-C. Impact of inappropriate empirical antibiotic therapy on outcome of bacteremic adults visiting the ED. *Am J Emerg Med.* octubre de 2012;30(8):1447-56.
98. Hernández C, Fehér C, Soriano A, Marco F, Almela M, Cobos-Trigueros N, et al. Clinical characteristics and outcome of elderly patients with community-onset bacteremia. *J Infect.* febrero de 2015;70(2):135-43.
99. Cain SE, Kohn J, Bookstaver PB, Albrecht H, Al-Hasan MN. Stratification of the impact of inappropriate empirical antimicrobial therapy for Gram-negative bloodstream infections by predicted prognosis. *Antimicrob Agents Chemother.* enero de 2015;59(1):245-50.
100. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Recurrent gram-negative bloodstream infection: a 10-year population-based cohort study. *J Infect.* julio de 2010;61(1):28-33.
101. Peralta G, Lamelo M, Alvarez-García P, Velasco M, Delgado A, Horcajada JP, et al. Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study. *BMC Infect Dis.* 5 de octubre de 2012;12:245.

102. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* febrero de 2005;49(2):760-6.
103. Raman G, Avendano E, Berger S, Menon V. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 30 de septiembre de 2015;15:395.
104. Kim S-H, Park W-B, Lee C-S, Kang C-I, Bang J-W, Kim H-B, et al. Outcome of inappropriate empirical antibiotic therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: analytical strategy using propensity scores. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* enero de 2006;12(1):13-21.
105. Yoon YK, Park DW, Sohn JW, Kim HY, Kim Y-S, Lee C-S, et al. Effects of inappropriate empirical antibiotic therapy on mortality in patients with healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a propensity-matched analysis. *BMC Infect Dis.* 15 de julio de 2016;16:331.
106. Marshall J, Agniel D, Fraser VJ, Doherty J, Warren DK. Gram-negative bacteraemia in non-ICU patients: factors associated with inadequate antibiotic therapy and impact on outcomes. *J Antimicrob Chemother.* junio de 2008;61(6):1376-83.
107. Hsieh C-C, Lee C-C, Chan T-Y, Hong M-Y, Chi C-H, Ko W-C. Clinical features and impact of empirical therapy in cirrhotic adults with community-onset bacteremia. *Am J Emerg Med.* febrero de 2015;33(2):222-8.
108. McDonald JR, Friedman ND, Stout JE, Sexton DJ, Kaye KS. Risk factors for ineffective therapy in patients with bloodstream infection. *Arch Intern Med.* 14 de febrero de 2005;165(3):308-13.
109. Gradel KO, Jensen US, Schønheyder HC, Østergaard C, Knudsen JD, Wehberg S, et al. Impact of appropriate empirical antibiotic treatment on recurrence and mortality in patients with bacteraemia: a population-based cohort study. *BMC Infect Dis.* 6 de febrero de 2017;17(1):122.

110. Marquet K, Liesenborgs A, Bergs J, Vleugels A, Claes N. Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 16 de febrero de 2015;19:63.
111. Grossman C, Keller N, Bornstein G, Ben-Zvi I, Koren-Morag N, Rahav G. Factors associated with suitability of empiric antibiotic therapy in hospitalized patients with bloodstream infections. *J Chemother Florence Italy*. junio de 2017;29(3):159-63.
112. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest*. mayo de 2003;123(5):1615-24.
113. Retamar P, López-Prieto MD, Nátera C, de Cueto M, Nuño E, Herrero M, et al. Reappraisal of the outcome of healthcare-associated and community-acquired bacteremia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 24 de julio de 2013;13:344.
114. Diamantis S, Rioux C, Bonnal C, Farfour É, Papy E, Andremont A, et al. Suitability of initial antibiotic therapy for the treatment of bloodstream infections and the potential role of antibiotic management teams in improving it. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. julio de 2012;31(7):1667-71.
115. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for health care-associated pneumonia. *Arch Intern Med*. 10 de noviembre de 2008;168(20):2205-10.
116. Al-Hasan MN, Juhn YJ, Bang DW, Yang H-J, Baddour LM. External validation of bloodstream infection mortality risk score in a population-based cohort. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. septiembre de 2014;20(9):886-91.
117. Horcajada JP, Shaw E, Padilla B, Pintado V, Calbo E, Benito N, et al. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. octubre de 2013;19(10):962-8.